

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭55-69586

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 487/04  
 A 61 K 31/40

識別記号 101  
 行内整理番号 6736-4C  
 ADZ

⑯公開 昭和55年(1980)5月26日  
 発明の数 4  
 審査請求 未請求

(全36頁)

⑭ 1-, 6- 及び 2- 置換-1-カルバ-2-ペ  
 ネム-3-カルボン酸

⑮ 特 願 昭54-136515

⑯ 出 願 昭54(1979)10月24日

優先権主張 ⑭ 1978年10月24日 ⑮ 米国(US)

⑮ 954271

⑰ 発明者 パートン・ジー・クリステンセン  
 アメリカ合衆国07076ニュージ  
 ャーシイ・スコット・ブレイン  
 ズ・ウォツチング・テラス19

⑰ 発明者 ディヴィツド・エツチ・シイ  
 アメリカ合衆国08817ニュージ  
 ャーシイ・エンソン・ハーゼル  
 ・アヴェニュー9

⑰ 出願人 メルク・エンド・カムパニー・  
 インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国ニュージャーシ  
 イ・ローウエイ・イースト・リ  
 ンガーン・アヴェニュー126

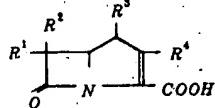
⑰ 代理人 弁理士 岡部正夫 外2名

明細書

1. 発明の名称 1-, 6- 及び 2- 置換-1-  
 -カルバ-2-ペネム-3-  
 カルボン酸

5. 特許請求の範囲

1. 構造式



5個の異種原子及びアルキル鎖中に1~6  
 個の炭素原子を有するヘテロシクリル、ヘ  
 テロシクリルチオ及びヘテロシクリルアル  
 キル、3~6個の環炭素原子及びアルキル  
 部分中に1~6個の炭素原子を有するシク  
 ロアルキル及びシクロアルキルアルキルか  
 らなる群から選択されたものでありそして  
 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>上の置換分は塩素、  
 噴素、弗素、ヒドロキシル、アミノ、モノ  
 -、ジ-及びトリアルキル置換アミノ(アル  
 キル基はそれぞれ1~6個の炭素原子を  
 有する)、1~6個の炭素原子を有するア  
 ルコキシル、グアニジノ、シアノ、アミジ  
 ノ及びカルボキシルから選択されたもの  
 である。但し、R<sup>4</sup>は水素でない。

2. R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がアルキル、シクロプロピ  
 ル、ベンジルまたはフェニルであり、R<sup>1</sup>  
 が水素でありそしてR<sup>2</sup>がヒドロキシルま  
 たはアミノで置換されたフェニルアルキル  
 またはアルキルである特許請求の範囲第1

10 を有する化合物及びその医薬的に使用し得  
 る塩及びエステル。

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞ  
 れ、水素、置換された及び置換されない1~

6個の炭素原子を有するアルキル、アル  
 ナルキル、2~6個の炭素原子を有するア

ルケニル及びアルキニル、6~10個の環  
 炭素原子及びアルキル鎖中に1~6個の炭

素原子を有するアリール及びアルアルキル、

環中のO、NまたはSから選択された1~

(1)

(2)

項記載の化合物。

3.  $R^1$  及び  $R^2$  がメチル、エチル、イソブロビル、 $\alpha$ -ブチルまたはフェニルであり、そして  $R^3$  が 1-ヒドロキシエチル、メチルまたはヒドロキシメチルである特許請求の範囲第2項記載の化合物。

4.  $R^1$  が次の基からなる群から選択されたものである特許請求の範囲第1、2または3項記載の化合物。

水素、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、

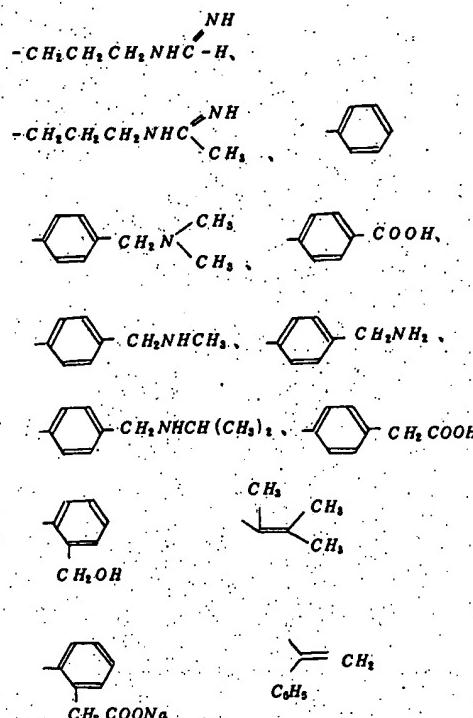
$-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH-SCH_3$ 、

$-CH_2OCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、  
NH

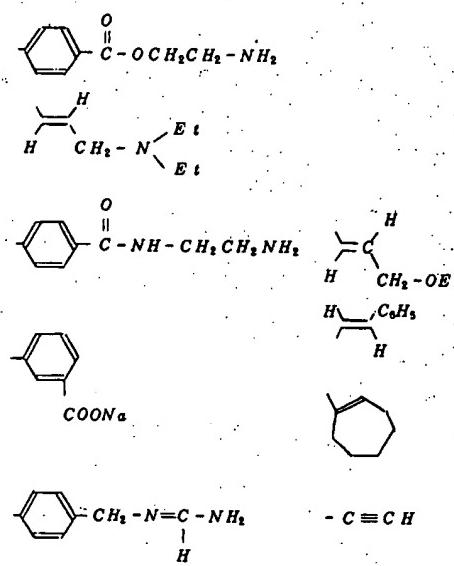
$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH-C-H$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH-C(H)-H$

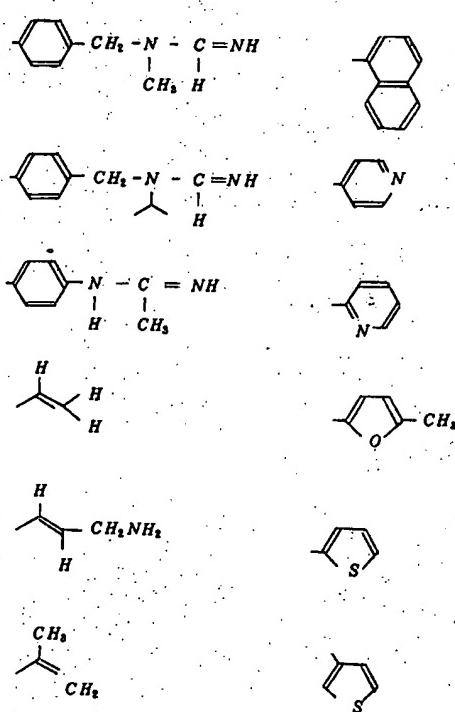
(3)



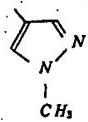
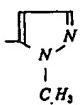
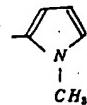
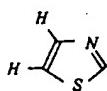
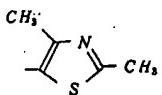
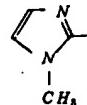
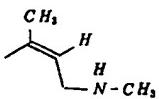
(4)



(5)

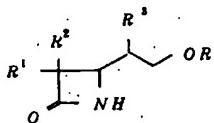


(6)



5.  $R^1$  が 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルである特許請求の範囲  
第 4 項記載の化合物。

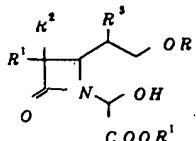
## 6. 式



(7)

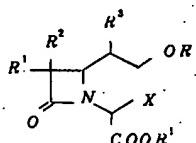
(8)

(式中  $R$  は容易に除去できる保護基である)  
の化合物をグリオキシレートエステル（エステル部分は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基  $R'$  である。）で処理せしめて構造式



10

を有する化合物を得、次でハロゲン化せしめて構造式

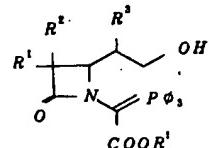


15

（式中、 $X$  はハロゲンである。）を有する

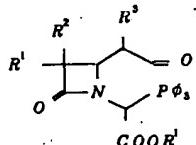
(9)

化合物を得、次でトリフェニルfosfain 及びおだやかな水性加水分解で処理せしめて構造式



を有する化合物を得、次で酸化剤で処理した後に上記構造式の化合物を環化することを特徴とする特許請求の範囲第 1 項記載の化合物の製法。

## 7. 式



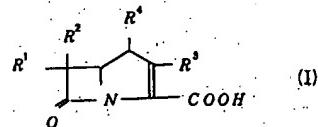
(10)

特開昭55-69586(4)

水素、置換された及び置換されないアルキルアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択されたものである。前述した基に関する1個またはそれ以上の置換分は、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、スルフアモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及びカルボキシからなる群から選択されたものである。前述した複素環式部分の異種原子は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されたものである。

本発明は、また、前記構造式(I)によつて示される本発明の化合物の医薬的に使用し得る塩、エステル及びアミド誘導体に関するものである。

(12)



式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ

(11)

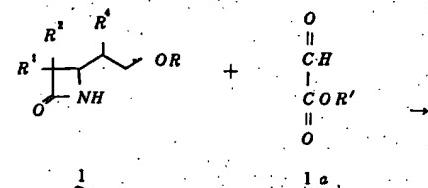
本発明は、また、このような化合物(I)を製造する方法、このような化合物を含有する医薬組成物及び抗菌効果が必要である場合にこのような化合物及び組成物を投与することからなる治療方法に関するものである。

新規な抗生物質に対する抵抗した要求がある。不幸にして、抵抗した広範囲な規模の使用は選択的に病原菌の抵抗性菌株を生ずるために、抗生物質の固定された安定な有効性はない。更に、既知の抗生物質、或る型の微生物に対してのみ有効であるという不利点を有している。

従つて、本発明の一つの目的は、動物及び人間の治療及び無生物系に有用な新規な級の抗生物質を提供せんとするものである。これらの抗生物質は、S・オーレウス、Strep.、ビオゲナス及びB・サブチリスのようなグラム陽性細菌及びE・コリー、ブソイドモチス、プロテウス・モルガニ、セラチア及びクレブシエラのようなグラム陰性菌を包含する広

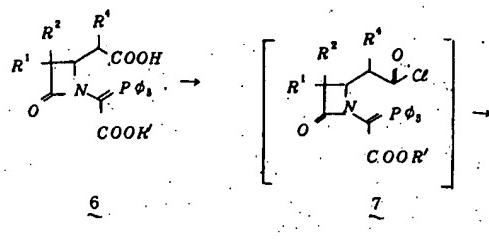
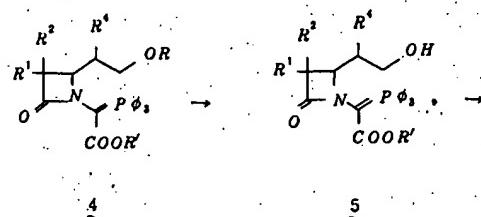
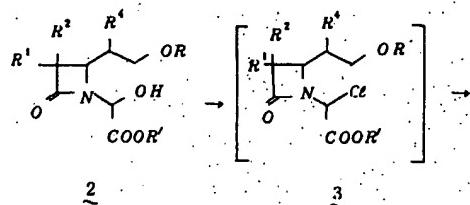
範囲の病原菌に対して活性である。本発明の他の目的は、このような抗生物質を製造する化学的方法及び上記化合物の非毒性の医薬的に使用し得る塩、このような抗生物質を含有する医薬組成物、並びに、抗菌効果が必要である場合にこのような抗生物質及び組成物を投与することからなる治療方法を提供せんとするものである。

本発明の化合物(上記の(I))は、次の図式によつて有利に製造される。

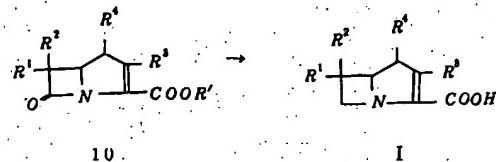
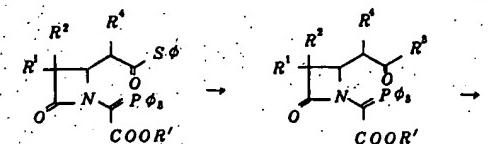


(14)

(13)



(15)



(16)

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前述した通りである。 $R$  及び  $R^1$  は容易に除去できる閉鎖基である。 $R^1$  は、また、医薬的に使用できるエステル部分であつてもよい。例えば、普通閉鎖基  $R$  はアシル例えば低級アルカノイル、アルアルキルカルボニルなど例えばアセチル、プロモ-*i*-ブトキシカルボニル、ベンジル

オキシカルボニル、フォルミル、トリフルオロアセチルなどまたはトリアルキルシリル例えばトリメチルシリルまたは*i*-ブチルジメチルシリル基である。例えば、普通、閉鎖基  $R^1$  は置換されたまたは置換されないアルキル、アルアルキル、アルケニルなど例えばベンジル、*P*-ニトロベンジル、*O*-ニトロベンジル、ビパロイルオキシメチル、プロモ-*i*-ブチルなどである。

前記反応式において、適当に置換されたアセチジノン(1)をグリオキザレートエステル例えばベンジルグリオキザレートと反応せしめて相当する 1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)アセチジノン(2)を形成させる。反応 1 → 2 は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような溶剤中において約 25 °C 乃至還流温度で 2 ~ 10 時間有利に実施される。充分に反応剤を溶解しそして反応の所望の過程において不活性または実質的に不活性であれば、溶剤については制限はない。ハ

(17)

ロゲン化反応 2 → 3 は、何れかの種々な公知のハロゲン化手段によつて実施し得る。適当な試薬は、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、塩化オキサリルなどを包含する。好適な塩素化手段は、テトラヒドロフラン (*T HF*)、エーテル、 $CH_2Cl_2$  などのような溶剤中においてビリジン、トリエチルアミン、キノリンなどの塩基 1 ~ 2 当量 (塩化チオニルに関して) の存在下で塩化チオニルで処理することからなる。普通、反応は -30 ~ 25 °C の温度で 0.5 ~ 1 時間実施される。得られた 1-(ベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-アセチジノン化合物(3)は、必要ならば、後の反応 3 → 4 のために普通の方法によつて単離することができる。中間体(4)は、ジメチルフォルムアミド (*D MF*)、ジメチルスルホキシド (*D MSO*)、*T HF*、ジメトキシエタン (*D ME*) などのような溶剤中において(3)をフオスフイン例えばトリフェニルfosfin、トリブチルfosfin、トリエチルfosfin

(18)

イン、トリス-(2-シアノエチル)フォスファインなどの1~1.5当量で処理することによつて製造される。普通、反応は、水素雰囲気下において-20°~25°Cの温度で0.5~2時間行われる。反応4→5は、加水分解または水素添加分解のような種々な公知の脱閉鎖法によつて達成し得る。脱閉鎖4→5に對して特に有利な手段は、ナトリウムメトキシドなどのような相当するアルカリ金属アルコキシド0.1~1.4当量の存在下においてメタノール、エタノールなどのような低級アルカノール中において4を処理することからなるアルコリシスによる。普通、反応は、0~25°Cの温度で0.5~2時間行われる。5→6の酸化は、5をCrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Mn<sub>2</sub>O(ジョンズ試薬)、R<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>、KMnO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O、1-フチルクロメートなどのような酸化系で処理することによつて達成し得る。6からの9の製造は、カルボン酸をケトンに変換する公知の方法によつて、例えば、カルボン酸官能を

(19)

特開昭55-69586(6)  
ジシクロヘキシルカルボジイミド、エチルクロロフオルメート、2-フルオロビリジン、1-フルオロ-2、4-ジニトロベンゼン、塩化チオニル、塩化オキザリルなどで活性化し次でRMgX、LiC<sub>6</sub>R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>Cdなどのような炭素求核剤(Carbon nucleophiles)で除去基を求核置換(nucleophilic displacement)して所望のケトン9を与えることによつて達成できる。または、好適には、6を塩化オキザリルで処理し次でクロライドをチオフェノールで求核置換して安定なチオエステル8を与える、次に、これをグリニヤール試薬と反応せしめてケトン9を得ることによつて達成し得る。普通、工程9~10の閉環工程は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、キシレンまたはDMFのような溶剤中において100~160°Cに加熱することによつて行われる。カルボキシル脱閉鎖工程10→(I)は、加水分解、水素添加、またはR<sup>1</sup>基の光分解のよう多くの公知の方法によつて達成し得る。脱

(20)

閉鎖に対する適当な水素添加触媒は、パラジウム付炭素などを包含する。水素添加に対する適当な溶剤は、1~5.0気圧の圧力の水素の存在下メタノール、ジオキサン/H<sub>2</sub>O、エタノール/H<sub>2</sub>Oなどを包含する。水素添加は普通重炭酸ナトリウムなどのようなおだやかな塩基の随意の存在下約25°Cの温度で5分乃至4時間行われる。

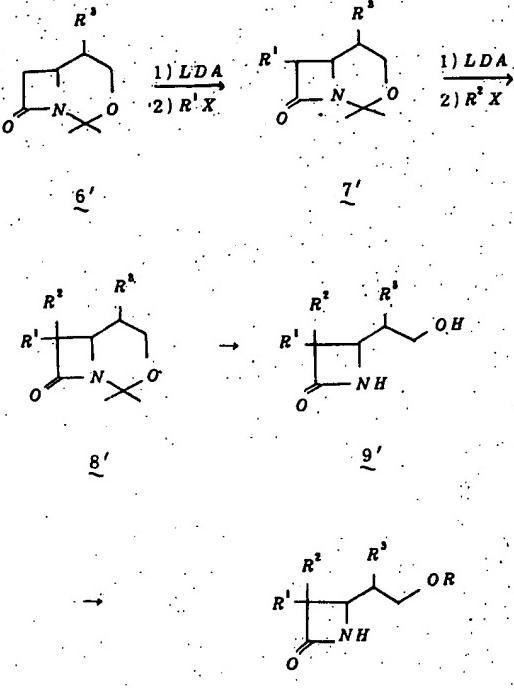
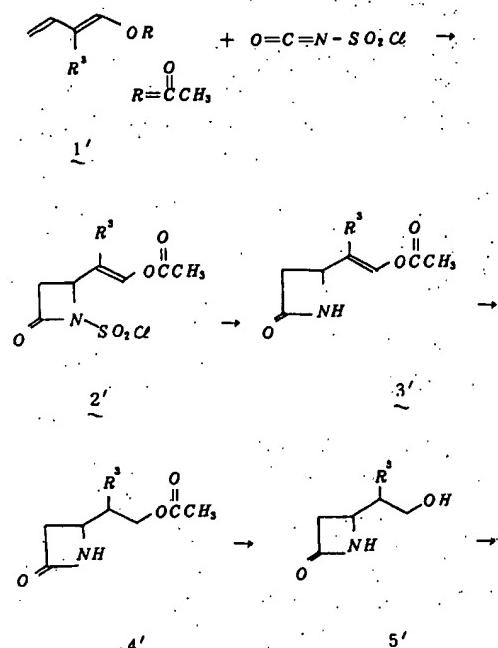
(I)と反応せしめるために使用されるグリオキサレートエステル(Ia)は、THF、ベンゼン、塩化メチレンのような溶剤中において、-20~25°Cにおいて1~4時間、相当する酒石酸ジエステルを過沃素酸または四酢酸鉛のような酸化剤で酸化することによつて製造することができる。酒石酸エステルはDMFまたはDMSOのような溶剤中において25~70°Cで4~48時間、R<sup>1</sup>X(式中Xは塩素、臭素または沃素でありそしてR<sup>1</sup>は前述した通りである。)との反応によつてジリチオタータレートまたはジソジオタータ

(21)

レートまたはジソジオタータレートから製造される。前述したように、R<sup>1</sup>は医薬的に使用し得るエステル及びアミドであり得るが、また、1976年10月18日出願の米国特許出願第733651号の方法によつて(I)の遊離酸から製造することもできる。この特許出願は、チエナマイシンの医薬的に使用し得るエステル及びアミド及びその製法に関するものである。従つて、このよう医薬的に使用し得る形態及びその製造手段に関する説明に対して、前記引用特許出願を参照として引用する。

直換アセチジノン(I)は、ポウファード等の米国特許出願第743370号に説明されている。(I)及びその製造に関する説明に対してこの特許出願を参照として本明細書に引用する。次の図式は、この出発物質(I)の合成を要約する。

(22)



前記反応図式において、4-(1-メチル-2-アセトキシビニル)アゼチジノン-2-オン(3')は、無水ジエチルエーテルのような溶剤中において約-30℃～0℃の温度で窒素雰囲気下において、クロロスルfonyルイソシアネート及び1-アセトキシ-2-メチルブタジエンのようなアシルオキシブタジエン(1')を反応せしめることによつて製造される。反応中間体(2)は加水分解によつて(3)に変換される。4-(1-メチル-2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(4)を与える(3)の還元は、白金バラジウムまたはその酸化物のような触媒の存在下、1～20気圧の水素圧下、エタノール、酢酸エチルなどのようない溶剤中において、0～2.5℃の温度で5分～1時間水素添加するような普通の手段によつて行われる。4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-アゼチジノン(5)は、加水分解によつて(4)から得られる。

(25)

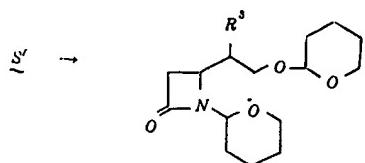
キサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン(6)は、三弗化硼素エーテル化物のような触媒の存在下において塩化メチレンのような溶剤中において0～40℃の温度において1～40分(5)を2,2-ジメトキシプロパンで処理することによつて得られる。このようにする代りに、(5)を三弗化硼素エーテル化物及びトリメチルオルトフオルメートで処理して8-オキサ-2-メトキシ-5-メチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンを形成させ、これを(6)、(7)または(8)に対する方法によつてモノ-またはジ-アルキル化することができる。(6)のアルキル化は(7)を与える。普通、(6)をテトラヒドロフラン(THF)、エーテル、ジメトキシエタンなどのようない溶剤中において-80℃～0℃の温度でリチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、フエニルリチウムまたはブチルリチウムのような強塩基で処理し、その後アルキル化剤R'X(R'は前

(26)

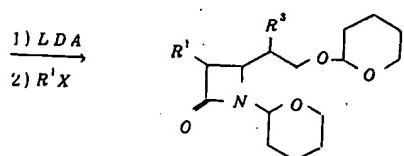
述した通りである。 $X$ は塩素または臭素である。このようにする代りに、アルキル化剤は $R^1$ -トシレート、 $R^1$ -メシレートまたはアセトアルデヒドなどのアルデヒドまたはケトンであり得る。 $\text{I}$ を加えてモノ-アルキル化合物 $(7)$ を得る。必要なならば、ジアルキル化合物 $(8)$ を、アルキル化法 $(6) \rightarrow (7)$ を反復して $(7)$ から得ることができる。化合物 $(9)$ は、酸加水分解によつて $(7)$ または $(8)$ から得ることができる。

所望の閉鎖化合物 $(1)$ は $(9)$ を $D M F$ 、 $CH_2Cl_2$ 、 $T H F$ などの溶剤中でイミダゾールなどの塩基の存在下において $0^\circ C \sim 25^\circ C$ で $0.5 \sim 6$ 時間 $\alpha$ -ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシランのようなシリル化剤または $CH_2Cl_2$ 、 $CHCl_3$ 、 $T H F$ などの溶剤中で $-20^\circ C$ 乃至約 $25^\circ C$ の温度で約 $0.5 \sim 4$ 時間塩化アセチル、蟻酸酐無水物、トリフルオロ酢酸無水物などのアシル化剤で処理することによつて得られる。

(27)



$5a'$

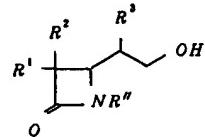


$7a'$

(29)

特開昭55-69586(8)  
得られる。出発物質 $(1)$ は、反応後、本発明の化合物の製造に対する本発明の方法によつて単離することができる。

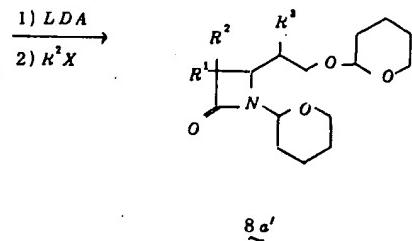
$R(9' \rightarrow 1)$ の確立において、塩素は容易に除去できる閉鎖基 $R''$ によつて保護することができる。



(式中、 $R''$ はアシルまたはトリ有機シリル例えはトリメチルシリル、 $\alpha$ -ブチルジメチルシリル、トリフルオロアセチルフオルミルなどである。)。 $R''$ の除去は、公知の方法によつて加水分解することによつて $(1)$ となすことによつて達成することができる。

出発物質 $(1)$ はまた、次の図式によつて製造し得る。

(28)



$8a'$

$\rightarrow$   $1$

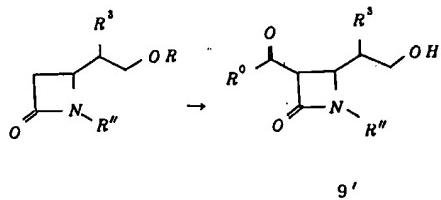
記号はすべて前述した通りである。

反応 $5' \rightarrow 5a'$ は、 $P$ -ジオキサン、ベンゼンなどの溶剤中において $P$ -トルエンスルfonyl酸、過塩素酸などの存在下において $0^\circ C \sim$ 約 $30^\circ C$ の温度で $2, 3$ -ジヒドロビランで $5'$ を処理することによつて達成される。中間体 $5a'$ は、単離することができるそして次に前述した反応 $5' \rightarrow 7' \rightarrow 8'$ に類似した方法によつてアルキル化して $7a'$ 及び $8a'$ を得ることができる。中間体 $9'$ は、おだやかな

(30)

加水分解によつて  $7a'$  または  $8a'$  から得られる。

最後に、中間  $9a'$  は、次の反応による内部アシル化によつて前記図式における後の反応のために有利に製造し得る。

 $9'$ 

式中、 $R$  はアシルである。 $R^0C-$  は  $R^1$  でありそして  $R^0$  は例えれば低級アルキル、アシルなどである。普通、上記反応は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエチレンなどのような溶剤中においてリチウムジイソブロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのような強塩基 1 ~ 2 当量の存在下で -78 乃至 25 ℃ の温度で 0.5 ~ 24 時

(31)

テロシクリル部分からなりそしてアルキル部分が 1 ~ 10 個の炭素原子を有するヘテロシクリルアルキルからなる群から選択されたものである。前述した基に関する置換分は、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、塩素、臭素、弗素、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルコキシ、メルカブト、バーハロ低級アルキル例えはトリフルオロメチル、低級アルキルチオ、グアニジノ、アミシノ、スルファモイル及び  $N$ -置換スルファモイル、アミジノ及びグアニジノ ( $N$ -置換分は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキルまたは 6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリールである。) からなる群から選択されたものである。

特に好適な級の化合物は、 $R^2$  が水素であり、 $R^3$  が置換された及び置換されない： 1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキル、シクロプロピル、ベンジル及びフェニルからなる群から選択されたものでありそして  $R^1$  が

(33)

間行われる。

本発明の一般的説明 (前記(I))において、置換分  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、好適には、水素置換された及び置換されない： 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状及び有枝鎖状の低級アルキル； 3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキル；シクロアルキル部分が 3 ~ 6 個の炭素原子からなりそしてアルキル部分が 1 ~ 10 個の炭素原子からなるシクロアルキルアルキル；アルキル部分が 1 ~ 6 個の炭素原子からなりそしてシクロアルキル部分が 3 ~ 6 個の炭素原子からなるアルキルシクロアルキル；フェニル及びナフチルのようなアリール；ベンジル及びフェニルなどのようなアルアルキル；チオフェン、イミダゾリル、テトラゾリル、フリルなどのような異種原子の 1 個またはそれ以上が酸素、窒素または硫黄から選択されたものである 5 ~ 10 個の環原子を有する一及び二環式構造からなるヘテロシクリル (飽和及び不飽和)；前述したへ

(32)

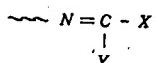
$\alpha$ -置換アルキル ( $\alpha$ -置換分はヒドロキシル、アミノまたはメルカブトである。アルキル部分は直鎖状または有枝鎖状でありそして 1 ~ 6 個の炭素原子を有す。) でありそしてまた前述した好適な基に関する置換分がヒドロキシル、臭素、弗素、塩素、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フェニル、メルカブト、カルボキシル、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ及び低級アルコキシル (低級アルキルチオ及び低級アルコキシルのアルキル部分は 1 ~ 6 個の炭素原子を有す。) からなる群から選択されたものである化合物である。

保護基として使用される好適なエステルは  $R'$  がベンジル、 $p$ -ニトロベンジル、 $O$ -ニトロベンジル、 $t$ -ブチル、フロモ- $t$ -ブチル、 $t$ -ブチル-ジメチルシリル、トリメチルシリル、トリクロロエチルであるものである、または、 $R'$  は医薬的に使用し得るエステル部分例えはビバロイルオキシメチルアリル、メタリル、(2-メチルチオ)-エ

(34)

チル、3-メチル-2-ブテニル、 $p$ -ト-ブチルベンジル、5-インダニル、3-フタリジルを示す。

本発明の特に好適な実施化は、構造式(I)の基 $R^1$ 上の未置換アミノ基がベルギー特許第848545号(1977年5月20日発行)の教示によつて誘導されたものである以外は前述したものである。得られるアミノ基は次式(部分構造)によつて示される。



式中 $X$ 及び $Y$ は文献によつて定義される通りである。 $X$ が $H$ または低級アルキルでありそして $Y$ が $NH_2$ である化合物が特に好適である。

本発明の生成物(I)は、無機及び有機塩基と広範囲な種々な薬学的に使用し得る塩を形成する。これらは、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩または

(35)

ン、ビペラジン、ジメチルアミノエタノール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、テオフィリン、 $N$ -メチルグルカミンなどから誘導された塩を包含する。

(I)の成る化合物において $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ 上に有するアミノ基の塩もまた企図するものである。このような医薬的に使用し得る酸付加塩は、 $HCl$ 、 $HBr$ 、クコ酸、酒石酸などのような有機及び無機酸から誘導される。

塩は、生成物(I)1当量を処理することによつて得られるモノ-ナトリウム塩のようなモノ塩であり得る。また混合ジ-塩であつてもよい。このような塩は、水酸化カルシウムのようないずれの陽イオンを有する塩基1当量を生成物(I)1当量で処理することによつて得ることができる。本発明の塩は、薬学的に使用し得る非毒性の誘導体であつて、これは、適当な単位使用医薬形態中の活性成分として使用することができる。また、化合物は、他の薬剤と一緒にして広い活性スペクトルを有す

(37)

特開昭55-69586(10)  
重炭酸塩から誘導された金属塩及び第1級、第2級または第3級アミン例えばモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、低級アルカノールアミン、ジ-低級アルカノールアミン、低級アルキレンジアミン、 $N,N$ -ジアルカルキル低級アルキレンジアミン、アルアルキルアミン、アミノ置換低級アルカノール、 $N,N$ -ジ-低級アルキルアミノ置換低級アルカノール、アミノ-、ポリアミノ及びグアニジノ-置換低級アルカノール及び複素含有複素環式アミンから誘導された塩を包含する。代表的な例は、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ビペリジン、モルフォリン、キニン、リジン、プロタミン、アルギニン、プロカイン、エタノールアミン、モルفين、ベンジルアミン、エチレンジアミン、 $N,N'$ -ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミ

(36)

る組成物を与えることができる。

本発明の新規な1-カルバ-2-ベネム-3-カルボン酸は、種々なグラム-陽性及びグラム-陰性病原菌に対して活性を価値ある抗菌物質である。このように、遊離酸及び特にアミン及び金属塩のようなその塩特にアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩は、有用な殺菌剤であつてそして歯科及び医科装置から感受性病原菌を除去するために、微生物を分離するためにそしてまた人間及び動物における治療目的のために使用することができる。この後者の目的のために、当該技術に知られておりそしてペニシリソニン及びセファロスボリンの投与に対して使用されているような無機及び有機塩基との薬学的に使用できる塩を利用することができる。例えば、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩及び第1級、第2級及び第3級アミン塩をこの目的に対して使用することができる。これらの塩は、医薬的に利用できる液体及び固体ベヒクルと合してビ

(38)

ル、錠剤、カプセル、坐薬、シロップ、エリキサーなどのような適当な使用単位形態を形成することができる。これらは、当該技術においてよく知られている方法によつて製造することができる。

新規な化合物は、種々なグラム-陽性及びグラム-陰性細菌に対して活性な価値ある抗生物質でありそして従つて人間及び家畜医薬として利用されることが判つた。それ故に、本発明の化合物は、グラム-陽性またはグラム-陰性細菌例えはスタフイロコツカス・オーレウス、エシリヒア・コリー、クレフシエラ、ブノイモニー、バチス・サブチリス、サルモネラ、チフオサ、ブソイドモナス及びバクテリウム、プロテウスによつて引起される感染を処理する抗生物質として使用される。本発明の抗菌剤は、更に、例えは飼料を防腐するために及び殺菌剤として動物供給飼料に対する添加剤として使用される。例えは、化合物は、医科及び歯科装置上の有害な細菌の

(39)

生長を破かい及び阻止するために及び工業適用例えは水を基にしたペイント及びペーパーミルの白水中における有害な細菌の生長を阻止する殺菌剤として、溶液1ミリオン部当り抗生物質0.1～100部の範囲の濃度で水性組成物に使用することができる。

本発明の生成物は、種々な医薬製剤の何れかの製剤において単独でまたは活性成分と組合せて使用することができる。これらの抗生物質及びそれらの相当する塩は、カプセル形態、錠剤、粉末または液体溶液、懸濁液またはエリキサーとして使用し得る。これらの抗生物質は、経口的に、静脈的にまたは筋肉内的に投与することができる。

経口投与に対する錠剤は、単位使用形態にあり得るそして普通の賦形剤例えは結合剤例えはシロップ、アラビヤゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴムまたはポリビニルビロリドン、充填剤例えはラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソ

(40)

ルビトールまたはグリシン、潤滑剤例えはステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、崩かん剤例えは馬銘署澱粉またはナトリウムラウリルサルファートのような利用し得る基質を含有し得る。坐剤は、普通的坐剤基質例えはココア・バターまたは他のグリセライドを含有する。

注射用組成物は、アンプルまたは防腐剤を添加した多使用容器の単位使用形態で提供し得る。組成物は、油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態になし得るそして懸濁剤、安定剤及び(または)分散剤のような処方剤を含有し得る。また、活性成分は、使用前に適当なベヒクル例えは殺菌した熟成性物質を含有していない水で再構成する粉末形態になし得る。

組成物は、また、鼻及びのどの粘膜または気管支組織によつて吸収される適当な形態に製造し得るそして普通粉末、液状スプレー又は吸入剤、ロゼイン、のどペイントなどの形態をとり得る。目または耳の医薬投与に対しては、製剤は液状または半固体形態の個々のカプセルとして提供し得るまたは滴下剤として使用し得る。処所適用は軟膏、クリーム、

(41)

(42)

ルビトールまたはグリシン、潤滑剤例えはステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、崩かん剤例えは馬銘署澱粉またはナトリウムラウリルサルファートのような利用し得る基質を含有し得る。坐剤は、普通的坐剤基質例えはココア・バターまたは他のグリセライドを含有する。

注射用組成物は、アンプルまたは防腐剤を添加した多使用容器の単位使用形態で提供し得る。組成物は、油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態になし得るそして懸濁剤、安定剤及び(または)分散剤のような処方剤を含有し得る。また、活性成分は、使用前に適当なベヒクル例えは殺菌した熟成性物質を含有していない水で再構成する粉末形態になし得る。

組成物は、また、鼻及びのどの粘膜または気管支組織によつて吸収される適当な形態に製造し得るそして普通粉末、液状スプレー又は吸入剤、ロゼイン、のどペイントなどの形態をとり得る。目または耳の医薬投与に対しては、製剤は液状または半固体形態の個々のカプセルとして提供し得るまたは滴下剤として使用し得る。処所適用は軟膏、クリーム、

分約 8.0 ~ 12.0 mg の範囲にある。

本発明の組成物は、例えば固体または液体の経口的に摂取できる使用形態のような幾つかの単位使用形態で投与し得る。液体または固体の単位使用当りの組成物は活性物質 0.5 ~ 9.9 % を含有する。好適な範囲は、約 1.0 ~ 6.0 % である。組成物は、一般に、活性成分約 1.5 ~ 15.0 mg を含有している。しかしながら、一般に、約 25.0 ~ 100.0 mg の範囲の使用量を使用することが好適である。非経口的投与においては、単位使用は、普通僅かに酸性にした殺菌水溶液または溶解のために企図された可溶性粉末の形態における純粋な化合物である。

以下の例は、本発明の生成物、方法、組成物または処理方法を説明するものであるが、限定するものではない。反応温度はすべてでである。

#### 例 1 a

#### ジ-0-ニトロベンジルタータレートの製

(44)

N-M-R (DMSO) : 4.8 d ( $\delta = 7, H-C-OH$ )  
5.2 3 d ( $\delta = 7, H-C-OH$ )  
5.7 s ( $O-CH_2-C_6H_4-NO_2$ )  
7.7 3 及び 8.2 m  
(芳香族 H)

ジ-ニトロベンジルプロマイド、ベンジルプロマイド、ビバロイルオキシメチルクロライドのような  $R^1X$  (式中 X は Cl, Br または I である。) によるジ-リチウム塩の同様を処理は、ジ-ジ-ニトロベンジルタータレート、ジ-ベンジルタータレート、ジビバロイルオキシメチルタータレートのような酒石酸の相当するジエステルを与える。これらは以下の例 2 のジ-0-ニトロベンジルタータレートに代る均等物として使用することができる。

#### 例 1

ローション、ペイント、粉末などのような疎水性または親水性基剤を使用して処方し得る。

また、粗体以外に、本発明の組成物は安定剤、結合剤、酸化防止剤、防腐剤、潤滑剤、懸濁剤、粘稠剤または風味剤などのような他の成分を含有し得る。更に、組成物に他の活性成分を含有せしめてより広いスペクトルの抗菌活性を与えることもできる。

家畜医薬に対しては、組成物は、長く作用するまたは速やかに放出する基質中の乳腺内製剤として処方し得る。

投与される使用量は、大部分処理される患者の状態及び宿主の体重、投与の方法及び頻度、一般的な感染に対して好適な非経口的方法及び腸感染に対する経口的方法によつてきまつてくる。一般に、1日当たりの経口的使用量は、1日当たり1回またはそれ以上の適用において、患者の体重 1 kg 当り活性成分約 1.5 ~ 6.0 mg からなる。大人の人間にに対する好適な1日当たりの使用量は、体重 1 kg 当り活性成

(43)

#### 造

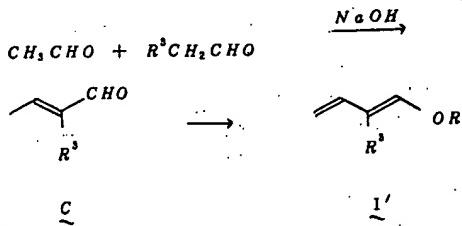
酒石酸 (15.0 g, 0.1 モル) を水 4.0 ml にとかしそして水酸化リチウム (8.4 g, 0.2 モル) で処理する。得られた溶液を減圧蒸発して少容量となし次に残留物を p-ジオキサンで処理する。得られた沈殿を沪過し次に真空乾燥してジリチウムタータレート (17.7 g) を得る。

ジ-リチウムタータレート (9.46 g, 0.0585 モル) を DMF 200 ml に懸滴し次に塩化 0-ニトロベンジル (20 g, 0.117 モル) 及び塩化ナトリウム (17.5 g, 0.117 モル) で処理する。混合物を  $N_2$  下で 65 °C で 2 昼日攪拌する。

溶剤を真空中で除去し次に得られたペーストを水及びチオ硫酸ナトリウム (5 g) で処理する。得られた固体を沪過し次に乾燥してジ-0-ニトロベンジルタータレート (17.0 g, 0.040 モル, 69 %, 融点 128 °C) を得る。

(45)

(46)



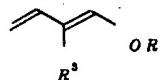
$\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド(①)は、J. Chem Soc 3262頁(1957年)、M.B.グリーン及びW.J.ヒホンボトムによつて及びJ. Org. Chem. 21巻328頁(1956年)にW.J.ペイリー及びR.バークレーによつて報告されている変形法によつて製造される。

アセトアルデヒド(1当量)及びプロピオノアルデヒド( $R^3 = CH_3$ )(1当量)を、機械的攪拌器、ドライ-アイス凝縮器及び圧力等化滴下漏斗を具備した三頭丸底フラスコに入れる。溶液に、攪拌しながら滴下漏斗を通して1NNaOH 1当量を滴下する。混合完了後、混合物を10分攪拌し次に破碎氷を含有

(47)

ル- $\beta$ -ナフトアミン2.0gと混合しそして減圧蒸溜して所望の2-置換1-アセトキシ-1,3-ブタジエン(1')を得る。

例1の方法によつて、次の $R^3$ 置換化合物が得られる。(第I表)。



(49)

特開昭55-69586(13)  
するビーカーに注加する。混合物をエーテルで抽出して粗生成物を得る。所望の生成物(1)は、ワイドマーカラムを通る分離によつて得られる。

イソプロペニルアセテート(2当量)、酢酸第一銅(0.002当量)、 $\alpha$ -トルエンスルfonyl酸(0.008当量)及び $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド(1当量)を、温度計、窒素導入管及びワイドマーカラム(蒸溜ヘッドと連結されている)を具備した三頭丸底フラスコに入れる。混合物を、定量的なアセトンが集められるまで、93~110°Cで加熱する。次に混合物を室温に冷却しそして固体から汙過する。暗褐色の汙液を0°Cの水中的トリエタノールアミンと混合する。2相混合物を減圧下で急速に蒸溜する。溜出物の有機相を分離する。水性相をエーテル200mlで抽出する。合した有機相を10%  $K_2CO_3$ で洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥し次に真空蒸発する。そのようにして得られた残留物をN-フェニ

(48)

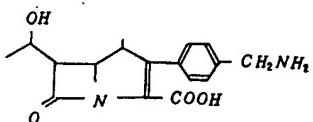
第I表

|   | $R^3$  | $R$      |
|---|--|----------|
| 1 | $CH_3$   | $CH_3C-$ |
| 2 | $CH_3CH_2$   | $CH_3C-$ |
| 3 | $CH_3CH_2CH_2$                                       | $CH_3C-$ |
| 4 | $CH_3$<br>$\diagdown$<br>$CH$<br>$\diagup$<br>$CH_3$ | $CH_3C-$ |
| 5 | $\Delta$   | $CH_3C-$ |
| 6 | $Ph$ ( $Ph$ =フェニル)                                   | $CH_3C-$ |
| 7 | $PhCH_2$   | $CH_3C-$ |

(50)

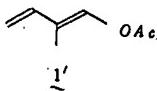
例 2

6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 - メチル - 2 - ( p - アミノメチルフェニル ) - 1 - カルバデチアベソ - 2 - エム - 3 - カルボン酸の製造

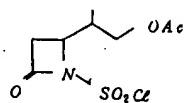


工程 A

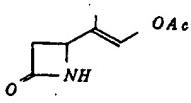
1' の製造



イソプロペニルアセテート ( 1.82 g ) ,  
酢酸第二銅 ( 0.40 g ) , 2 - メチル - 2 -  
フテナル ( 8.4 g ) 及び p - トルエンスルフ  
( 51 )



2'



3'

クロロスルフォニルイソシアネート ( CS I ) ( 6.5 ml ) を、温度計、磁気攪拌棒、電素導入管及び 25 ml 圧力等化滴下漏斗を具備した 100 ml の三頭フラスコに入れる。CS I を -50 ℃ に冷却しそして滴下漏斗を通じてエーテル 1.25 ml と混合する。CS I のエーテル溶液を -25 ℃ に加温し、溶液に 1 - アセトキシリ - 2 - メチル - 1 , 3 - ブタジエン ( 1 ) ( エーテル 1.25 ml 中の 5.9 ml ) を 30 分で滴加する。次に混合物を -20 ± 3 ℃ で 20 分攪拌する。初期に形成する白色沈殿は、反応の終りにおいて再溶解する。

500 ml の丸底フラスコ中において、水 100 ml 中の亜硫酸ナトリウム 1.0 g 及び構

( 53 )

特開昭55-69586(14)

オン酸 ( 1.52 g ) を、温度計、電素導入口及び 10 時のワイドマーカラム ( 蒸溜ヘッドに連絡されている ) を具備した 1.0 l の三頭フラスコに入れる。アセトン 7.3 ml が集められるまで混合物を 93 ~ 110 ℃ で加熱する。室温 ( 25 ℃ ) に冷却した後、混合物を固体から沪過する。暗褐色の沪液を氷浴中で冷却しそして水 200 ml 中のトリエタノールアミン 3.4 g と混合する。2相混合物を 53 ml ( 沸点 54 ℃ ) で急速に蒸溜する。溜出物の有機相を分離する。水性相をエーテル 2.0 ml で抽出する。有機相を合しそして 1.0 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に真空蒸発する。そのようにして得られた残渣物を N - フエニル - p - ナフトアミン 2.0 g と混合しそして減圧蒸留して 1' ( 97 g ) を得る。沸点 81 ~ 90 ° ( 66 ml ) 。

工程 B

2' 及び 3' の製造

( 52 )

酸水素カリウム 2.5 g の溶液を製造しそして氷浴中で冷却する。エーテル ( 100 ml ) 及び破碎氷 ( 100 g ) を加えそして混合物を氷浴中ではげしく攪拌する。20 分の反応時間の終りに、2' を含有する反応混合物を滴下漏斗に移しそして 5 分で加水分解混合物に滴加する。加水分解は、更に 30 分 3 ℃ でコブける。有機相を分離して水性相をエーテル 50 ml で抽出する。有機相を合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に蒸発して結晶性生成物 3' ( 2.3 g ) を得る。

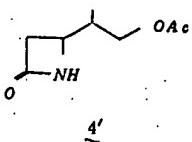
融点 77 ~ 78.5 ° M.S. 1.6.9 ( M<sup>+</sup> )  
IR 1760 cm<sup>-1</sup> ( p - ラクタム ) 。

NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.70 ( d )  
2.16 ( s ) , 2.84 ( qq ) , 3.18 ( qq )  
4.20 ( m ) , 5.82 ( ブロード ) 及び 6.26  
( s ) ppm 。

工程 C

4' の製造

( 54 )



4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシビニル)

- アセチジン - 2 - オン (3) (6.5 g) を、  
パールシエーカー上で酢酸エチル 200 ml 中  
において、10% Pd/c (0.6 g) の存在において、4.0 psi の水素下室温で2時間水素添加する。混合物を触媒から沪過しそして沪液を真空蒸発して粗生成物を得る。粗生成物を高圧液体クロマトグラフ (HPLC) (シリカゲルカラム、30% 酢酸エチル /  $CH_2Cl_2$  溶剤系) によって精製して、溶剤の蒸発後、白色の結晶性生成物 4' (6.04 g) を得る。生成物は、次の物理的特性を示す。

$M = 171 (M^+)$ 、IR (ニート) 1754  
 $\text{cm}^{-1}$ 。NMR ( $60 \text{ MHz}, CDCl_3$ ) : 0.96 (d),  
1.01 (d), 2.06 (d,  $OAc$ ), 2.75 ~

(55)

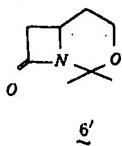
IR (ニート) : 1740  $\text{cm}^{-1}$ 。

NMR ( $CDCl_3$ ) : 0.77 (d), 0.96 (d),  
1.90 (m), 2.60 ~ 3.30 (m), 3.60  
(m), 4.19 (s) 及び 7.23 (s)。

生成物は冷却器中において無色の固体として結晶化する。

#### 工程 E

##### 6'の製造



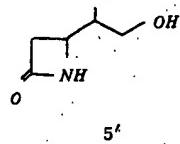
無水の塩化メチレン 10 ml 中の 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジノン (0.5 g) 及び 2,2 - ジメトキシプロパン (0.48 g) の溶液を、室温で 90 分三弗化硼素 (5.5 mm) で処理する。混合物を飽和  $NaHCO_3$  5 ml で洗浄する。有機相を分離し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し次に真空蒸発して

(57)

特開昭55-69586(15)  
3.80 (m), 3.99 (d) 及び 6.80 (ブ  
ロード) ppm。

#### 工程 D

##### 5'の製造



$N_2$  下 0° で、メタノール 10 ml 中の 4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン 4' (1.2 g) の溶液をナトリウムメトキシド (5.7 mm) で処理する。1 時間搅拌した後に、溶液を氷酢酸 (6.5 mm) で中和する。メタノールを真空下で除去して油として粗製の 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジノン (5) を得る。生成物を精製しそしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、酢酸エチルで溶離して 5' (0.78 g) を得る。

(56)

油として 6' の粗製異性体混合物 (0.48 g) を得る。

異性体 6'a 及び 6'b の分離は、40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離する高圧液体クロマトグラフ (HPLC) (シリカゲル) によって達成される。溶剤の蒸発後、油として 6'a 1.50 mm 及び白色固体として 6'a 2.00 mm を得る。

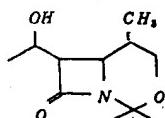
6'a の NMR ( $300 \text{ MHz}, CDCl_3$ ) :  
0.81 (d), 1.31 (s), 1.68 (s),  
1.62 (m), 2.52 (q), 3.05 (m),  
3.42 (t) 及び 3.66 (q) ppm。

6'b の NMR ( $300 \text{ MHz}, CDCl_3$ ) :  
1.10 (d), 1.38 (s), 1.67 (s),  
1.90 (m), 2.80 (q), 2.86 (q),  
3.62 (q), 3.78 (m) 及び 3.98 (q) ppm。

#### 工程 Fa

##### 7'aの製造

(58)

7'a

-78°Cにおいて、無水のテトラヒドロフラン20ml中のジイソプロピルアミン(2.2g)をn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中1.6M、14ml)で5分処理する。溶液に、8-オキソ-5 $\alpha$ ,2,2-トリメチル-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン(6'a)(3.4g)を加えそして混合物を10分間攪拌する。得られたリチウムエノレートをアセトアルデヒド(1.68ml)で処理する。混合物を1分攪拌し次に-78°Cで飽和塩化アンモニウムで処理しそれから室温(25°C)に加温する。混合物を酢酸エチル(2×100ml)で抽出する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し次に真空蒸発して粗生成物7'a 4.5gを得る。

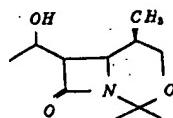
(59)

gを得る。

7'aの粗製異性体混合物を、50%酢酸エチル/塩化メチレンで溶離するHPLC(シリカゲル)によつて精製分離してトランス-7'a 3.5g及びシス-7'a 0.5gを得る。両異性体何れも結晶性固体である。

## 工程Fb

## 7'bの製造

7'b

出発物質6'aを6'b異性体で置換する以外は工程Faの方法によつて、生成物トランス-7'b(4.0g)及びシス-7'b(0.1g)を得る。

## 工程Fc

(60)

コール(0.5g)を得る。これを沪過によつて分離する。異性体混合物トランス-7'bを40%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するHPLC(シリカゲル)によつて精製分離してS-トランス-7'b 1.2g及びR-トランス-7'b 1.0gを得る。

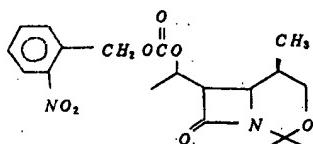
## R-トランス-7'bのスペクトラデータ:

NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12(d), 1.40(s), 1.46(d), 1.73(s), 1.95(m), 3.20(q), 3.60(q), 3.74(q), 3.95(q), 5.07(m), 5.58(q), 7.56(t), 7.70(m)及び8.19(d) ppm

## S-トランス-7'bのスペクトラデータ:

NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.10(d), 1.40(s), 1.43(d), 1.72(s), 1.94(m), 3.34(q), 3.61(q), 3.67(q), 3.96(q), 5.13(m), 5.64(d), 7.53(m), 7.68(m)及び8.17(d) ppm

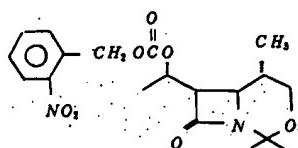
(62)

7''bの製造7''b

無水の条件下0°Cで、塩化メチレン60ml中のRにとんだトランス-7'b(2.90g)の溶液を、4-ジメチルアミノピリジン(3.3.2g)及び0-ニトロベンジルクロロフォルメート(5.88g)で処理する。混合物を室温に加温しそして1時間攪拌する。得られた混合物を0.1N HCl、水、塩水及び水で洗浄する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し次に真空蒸発して粗生成物を得る。この粗生成物をエーテル20ml中にとかしそして-5°Cで冷却して0-ニトロベンジルアル

(61)

## 工程 Fd

 $\gamma''\alpha$  の製造

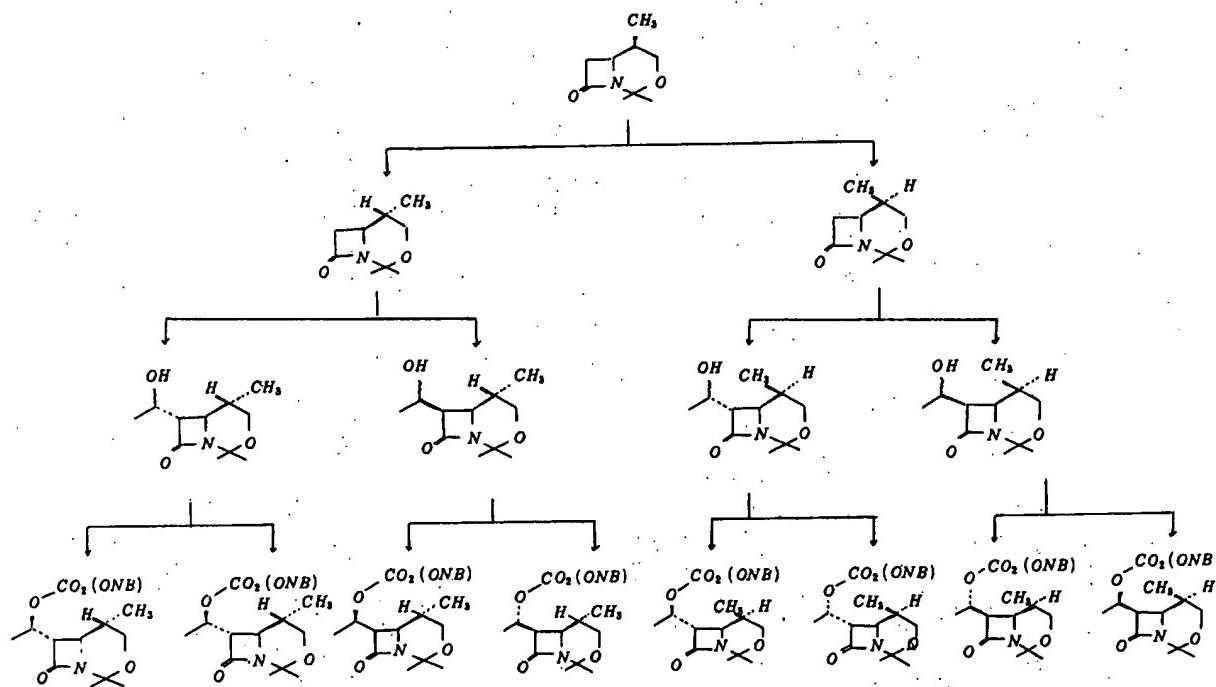
7''a

出発物質トランス- $\gamma''\beta$  をトランス- $\gamma''\alpha$  で置換する以外は工程.Fc の方法によつて、生成物 R-トランス- $\gamma''\alpha$  及び S-トランス- $\gamma''\alpha$  を得る。

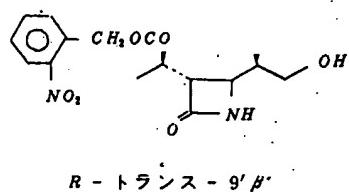
次の図式は前記分離を要約するものである。

(63)

第 III 表



(64)

工程 G<sub>a</sub>R - トランス - 9'β の製造

(1 *R* - O - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 1 - アザビシクロ - [4, 2 0] オクタン (*R* - トランス -  $\tilde{\tau}''\beta$ ) (2.1 g) を、トリフルオロ酢酸 4 ml 及び水 4 ml に室温で溶解しそして混合物を 1 分攪拌する。得られた均質な溶液を徐々に 200 ml のビーカー中の重炭酸カリウムのはげしく攪拌した飽和溶液 (30 ml) 加える。混合物を塩化メチレン (200 ml) で抽出する。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発して粗生成物  $g'$ を得、これを 40 % 酢酸エチル /

(65)

特開昭55-69586(18)  
シクロヘキサンで溶離するシリカゲルカラムによつて精製して油として生成物 *R* - トランス -  $9'\beta$  を得る。

*NMR* (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.9 8 (d), 1.2 8 (d), 2.8 5 (m), 3.2 0 (q), 3.6 2 (m), 5.1 2 (m), 5.5 7 (q), 6.4 0 (s), 7.5 3 (t), 7.6 6 (m) 及び 8.1 4 (d)。

工程 G<sub>b</sub>

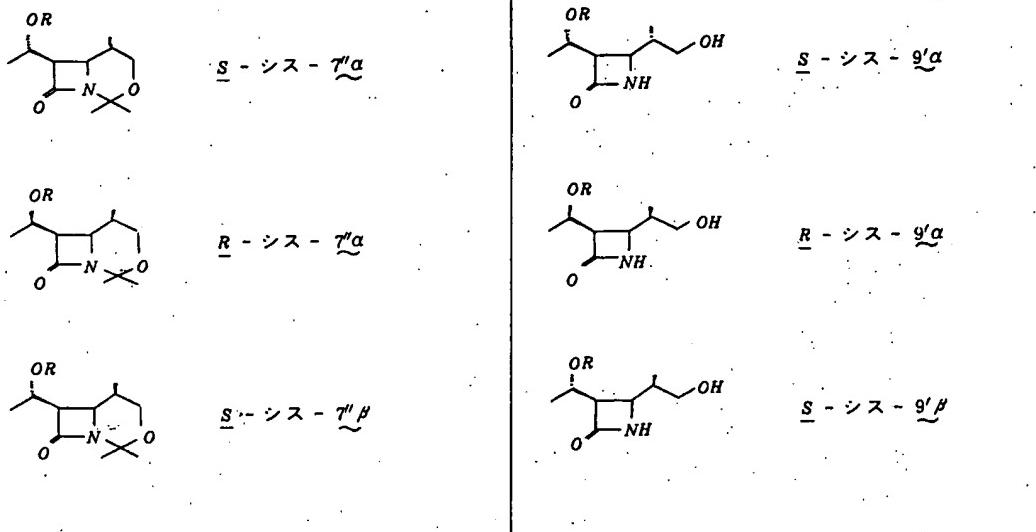
出発物質を他の異性体で置換する以外は工程 G<sub>a</sub> の方法によつて他の異性体生成物が得られる。(第Ⅲ表)。

(66)

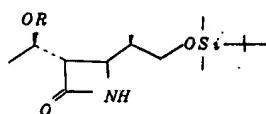
第Ⅲ表

| 出発物質 | 基本物 |
|------|-----|
|      |     |
|      |     |
|      |     |
|      |     |

(67)



(68)

工程 H<sub>a</sub>R - トランス - 1 μ の製造

R - トランス - 1 μ

1.8 2 (m)、3.2 0 (q)、3.6 0 (m)、  
5.1 5 (m)、5.5 9 (q)、5.9 4 (s)、  
7.5 4 (t)、7.6 8 (m) 及び 8.1 8 (d)  
ppm。

工程 H<sub>b</sub>

出発物質を置換する以外工程 H<sub>a</sub> の方法にて、他の異性体生成物が得られる（第 N 表）

出発物質 R - トランス - 9'μ (1.5 8 g、4.5 ミリモル) を無水の N<sub>2</sub>、N - ジメチルフルオルムアミド (DMF) 5 ml 中の t - プチルクロロシラン 5 当量、イミダゾール 1.0 当量で室温で 3 時間処理する。混合物を真空蒸発して粗生成物を得る。粗生成物を、30% 酸エチル / シクロヘキサンで溶離するシリカゲルカラムによつて精製して生成物 (R - トランス - 1 μ) 2.0 g を得る。

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.0 4 (s)、  
0.8 8 (s)、0.9 8 (d)、1.2 6 (d)、

(69)

(70)

第 N 表

| 出発物質 | 生成物 |
|------|-----|
|      |     |
|      |     |
|      |     |
|      |     |

(71)

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

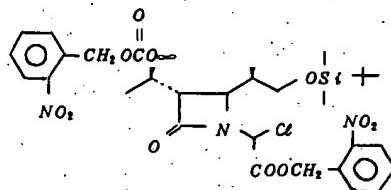
(72)

特開昭55-69586(21)

アセチジノン (*R*-トランス-1 $\mu$ ) (2.0 g) を加える。混合物を加熱還流しそして水を  $C_6H_6$  (1.8 g) で充填したジエーン-スターカトラップで6時間除去する。混合物を冷却し、沪過し、蒸発後にシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、30%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離して2を得る。

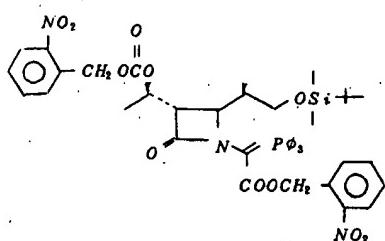
### 工程 J

#### 3 及び 4 の製造



3

(74)



4

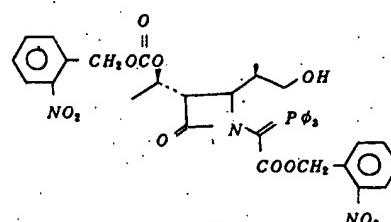
無水のテトラヒドロフラン20 ml中のトランス-1-(O-ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-[1(*R*)-O-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1 $\mu$ -メチル-2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アセチジノン(2) (3.92 g)を-20°Cでピリジン(0.42 ml)及び塩化チオニル(0.37 ml)で処理する。混合物を攪拌しながら25°Cに加温し、次に固体から沪過する。溶剤を真空除去した後、生成物3が得られる。

(75)

クロライド3を無水のDMF 25 mlに再溶解しそして搅拌しながら25°Cで1時間トリフェニルfosfin (1.1 g) で処理する。溶剤を真空除去し次に残留物を塩化メチレン100 mlに溶解し次に0.1 NのpH 7.2のフオスフェート緩衝液30 mlで洗浄し、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、40%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離して生成物4 (1.0 g)を得る。

### 工程 K

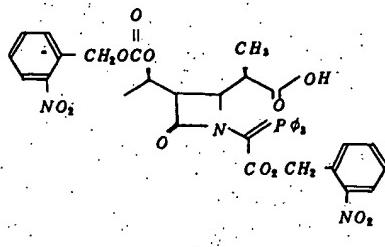
#### 5 の製造



5

(76)

トランス - 1 - ( O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルfosfオラニルメチル) - 3 - [ 1 ( R ) - O - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル ] - 4 - [ 1 R - メチル - 2 - t - ブチルジメチルシリルオキシエチル ] - 2 - アセチジノン (4) (1.0 g) をテトラヒドロフラン 10 ml にとかしつて 25 °C で 10 分 漬 HCl (0.41 ml) で処理する。混合物を塩化メチレン 200 ml でうすめ次に 0.1 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (50 ml) で洗浄する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に真空蒸発して粗製 5を得る。粗生成物をクロマトグラフィー処理し、30% 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶離することによつて精製して 50.68 g を得る。

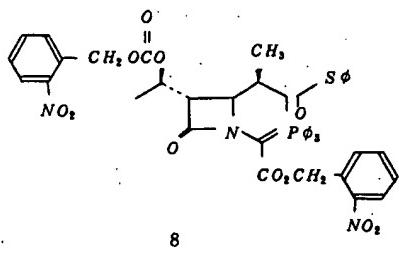
工程 L6 の 製 造

6

1 - ( O - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフエニルfosfオラニル) - 4 - ( 1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 - ( O - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル ) - 2 - アセチジノン 1 g をアセトン 20 ml に溶解しそして 0 °C で冷却する。ジヨンズ試薬 (1 ml, 4 N 溶液) を 5 分にわたつて滴加しつて得られた溶液を 0 °C で 10 分攪拌する。イソプロパノール (0.1 ml) を加える。混合物を更に 2 分攪拌する。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でうすめ次に沪過する。沪液

(78)

を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し次に蒸発して粗製成を得、これを更に精製することなしに次の工程に使用する。

工程 M7 及び 8 の 製 造

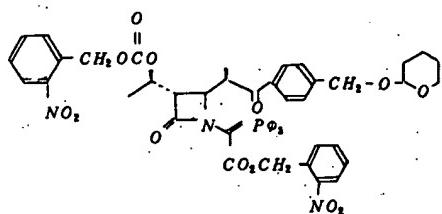
て N<sub>2</sub> 下 0 °C で冷却する。塩化オキザリル (0.8 ml) を 5 分にわたり滴加しつて DMF 1 滴を加える。混合物を 0 °C で 5 分それから 25 °C で 15 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキザリルを減圧下で蒸発する。残留物は所望の酸クロライド 7 である。この酸クロライドを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml にとかしつて N<sub>2</sub> 下 0 °C で冷却する。チオエノール (0.4 g) を加え次にピリジン 0.8 ml を滴加する。反応混合物を 0 °C で 5 分それから 25 °C で 15 分攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でうすめそして水で洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を、溶離剤として 50% EtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理してチオエステルを得る。

工程 N9a の 製 造

1 - ( O - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフエニルfosfオラニル) - 4 - ( 1 - メチル - 2 - カルボキシメチル ) - 6 - ( 1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル ) - 2 - アセチジノン (0.851 g) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml にとかしつし

(79)

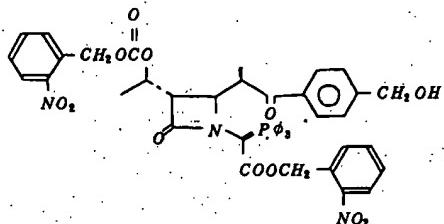
(80)



9a

10 沢化第一銅 (0.380 g) を  $N_2$  下で乾燥  
11 フラスコ中の無水エーテル 1.0 ml に懸濁し  
して 0° に冷却する。p-テトラヒドロピラ  
ニルオキシメチルフェニルマグネシウムブロ  
マイド ( $T\ H\ F$  中マグネシウムと p-テトラ  
12 ヒドロピラニルオキシメチルフェニルブロマ  
イドから製造した) を滴加しそして混合物を  
0° で 5 分攪拌して黄色の懸濁液を得る。次  
に混合物を -50° に冷却する。 $T\ H\ F$  1.0  
ml 中の 1-(p-ニトロベンジルオキシカル  
13 ボニルトリフエニルfosfオラニルメチル)  
(81)

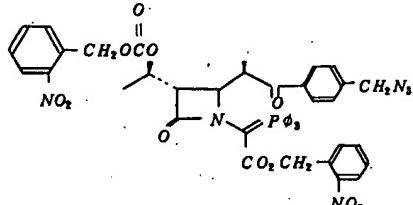
- 4 - (メチルエニルチオカルボニルメチル) - 2 - アセチジノン (0.674 g) を 5  
分にわたつて滴加する。混合物を -50°C で  
5 分攪拌し次に 20 分にわたり -20° とな  
しそして -20°C で 5 分攪拌する。飽和  
 $NH_4Cl$  溶液 5 ml を加えそして混合物を  $CH_2Cl_2$   
でうすめる。室温で 5 分攪拌する。有機相を  
分離し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離  
剤として  $EtOAco$  を使用してシリカゲル上でク  
ロマトグラフィー処理して生成物を得る。

工程 O9b の製造

9b

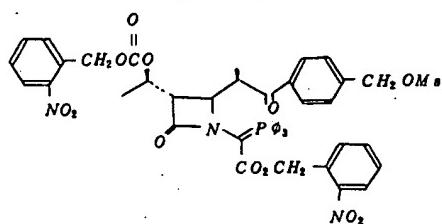
(82)

前記アルコール (9.0 mg) を  $CH_2Cl_2$  5 ml IC  
とかしそして 0°C でメタヌスルフォニルクロ  
ライド 3.4  $\mu$ l 及びトリエチルアミン 4.2  $\mu$ l  
で処理し次に 0.5 時間攪拌する。混合物を塩  
化メチレンでうすめそして水で洗浄する。有  
機相を分離し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸  
発する。残留物を TLC 上でクロマトグラフ  
イー処理して所望の生成物を得る。

工程 Q9c の製造

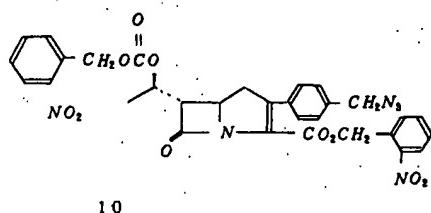
9c

(83)



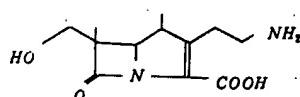
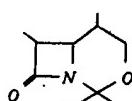
9c

メシレートイリド (72 mg) を D M F 中のリチウムアジドで 25 °C で一夜処理する。混合物を真空蒸発する。残留物を T L C (シリカゲル) 上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

工程 R10 の製造

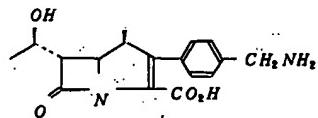
アジドイリド (61 mg) をキシレン 3 mL に溶解しそして N<sub>2</sub> 下 140 °C で 1.5 時間加熱する。混合物を 25 °C に冷却する。キシレンを減圧下で除去する。残留物をシリカゲルプレート上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

(85)

バテチアベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸の製造工程 A11 の製造

T H F 2.0 mL を N<sub>2</sub> 下におき、ジイソプロピルアミン 1.54 mL で処理し次に -78 °C に冷却する。ヘキサン 5.6 mL 中の n - プチルリチウム 1.97 M の溶液を 5 分にわたつて滴加する。反応混合物を -78 °C で 10 分攪拌し次に T H F 1.5 mL 中の 9 - オキソ - 2, 2, 5

(87)

工程 SI の製造

カルバペネムエステル (1.0 mg) をジオキサン 1 mL に溶解する。溶液に、水 1 mL 及びエタノール 0.2 mL を加える。溶液を稀 HCl で調整して pH 3.5 にする。10 % Pd/c 1 mg を加える。混合物を 4.0 g.c.i. で 20 分水素添加する。

混合物を触媒から沪過し次に沪液をエーテル 3 × 5 mL で抽出する。水性相を X A D - 2 カラム上でクロマトグラフィー処理し、水で溶離して標記化合物(I)を得る。

例 3

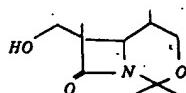
6 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - (2 - アミノエチル) - 1 - カル

(86)

- トキメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4, 2, 0] オクタン (1.55 g) で 5 分にわたつて滴加処理する。更に 10 分後に、ヘキサメチルfosfオルアミド 1.97 mL を加える。混合物を更に 10 分攪拌し次に汎化メチル 2 mL で処理する。反応混合物を -78 °C で 15 分攪拌し次に 25 °C に加温しそして 15 分攪拌する。反応混合物を EtOAc でうすめ、pH 7 の fosfエート緩衝液で 1 回洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として 2.5 % EtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して 8 - オキソ - 2, 2, 5, 7 - テトラメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4, 2, 0] オクタンを得る。

工程 B12 の製造

(88)



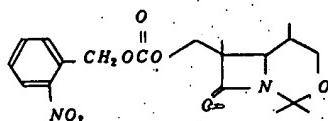
12

5

暗黒封管気下で $-78^{\circ}\text{C}$ で無水のテトラヒドロフラン中の新しく製造したリチウムジイソプロピルアミド1.1当量の溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ で冷却した無水のテトラヒドロフラン中の8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンの溶液を加える。2分後に、得られたリチウムエタレートを、攪拌溶液の表面上にガスとして導入する過剰のフォルムアルdehyドで処理する。溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分攪拌し次に水中に注加する。水性相を塩化ナトリウムで飽和し次に酢酸エチルで抽出する。合した酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し次に沪過する。沪液を減圧蒸発して

(89)

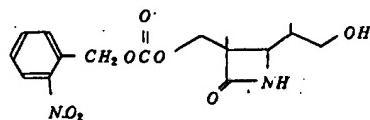
粗生成物を得る。酢酸エチル/ベンゼンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することによつて精製して8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(ヒドロキシメチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタンを得る。

工程 C13 の製造

13

$0^{\circ}\text{C}$ で無水の条件下において、エーテル0.6ml中の8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(ヒドロキシメチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン(6.0mg)の溶液を、粉末状水酸化カリウム(1.9mg)で処理する。15分後に、 $\alpha$ -

(90)



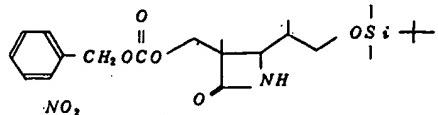
14

8-オキソ-3-オキサ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(1-O-ニトロベンジルカルボニルジオキシメチル)-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタン(1.0g)を酢酸8ml及び水2mlにとかしそして $65^{\circ}\text{C}$ で1.25時間加熱する。酢酸及び水を減圧下で除去し次に残留物をベンゼンに入れ次に蒸発してジアステレオ異性体の混合物として3-メチル-3-(O-ニトロベンジルカルボニルジオキシメチル)-4-(1-メチル-2-ヒドロキシエチル)-2-アセチジノンを得る。

工程 E

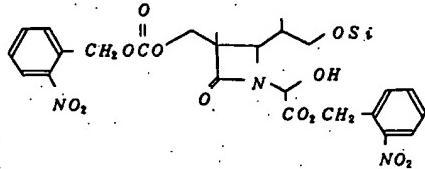
(92)

(91)

15 の製造

15

出発物質 14 (1.58g、4.5ミリモル) を室温で3時間無水のN,N-ジメチルフルムアミド(DMF)5ml中の*t*-ブチルジメチルクロロシラン5当量、イミダゾール10当量で処理する。混合物を真空蒸発して粗生成物を得る。粗生成物を30%酢酸エチル/クロロヘキサンで溶離するシリカゲルによつて精製し、生成物15を得る。

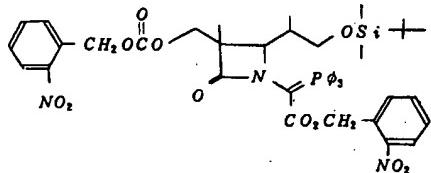
工程 F16 の製造

16

*O*-ニトロベンジル-*d*-タータレート(1.8g)を、無水のテトラヒドロフラン18ml中で25°Cで30分過沃素酸(0.97g)で酸化する。混合物を固体から沪過し次に沪液を真空蒸発して*O*-ニトロベンジルグリオキサレートを得、次にこれをベンゼン100mlに入れそして25.0mlの丸底フラスコに入れる。溶液に、3-メチル-*O*-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル)-4-(1*β*-メチル-2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-2-アセチジノン(2.0g)を得る。混合物を、C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (94)

(93)

(1g)を充填したジエン-スタークトラップを使用して6時間加熱環流して水を共沸的に除去する。混合物を冷却し、沪過し、蒸発し次に30%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィー処理によつて精製して16を得る。

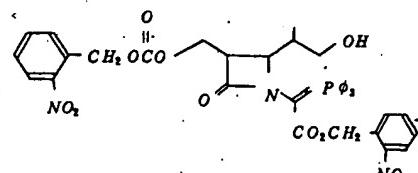
工程 Fa17 及び 18 の製造

18

-20°Cの無水のテトラヒドロフラン20ml中の出発物質16 (3.92g)を、ビリジン(0.42ml)及び塩化チオニル(0.37ml)で処理する。混合物を搅拌しながら25°Cに

(95)

加温し、次に固体から沪過する。溶剤を真空除去した後に、生成物17を得る。クロライド17を無水のDMF 25mlに再溶解し次に搅拌しながら25°Cで1時間トリフェニルfosfin(1.1g)で処理する。溶剤を真空除去し次に残留物を塩化メチレン100mlに溶解し次に0.1N pH 7.2のフオスファート緩衝液30mlで洗浄し、40%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィー処理によつて精製して生成物18 (1.0g)を得る。

工程 G18 の製造

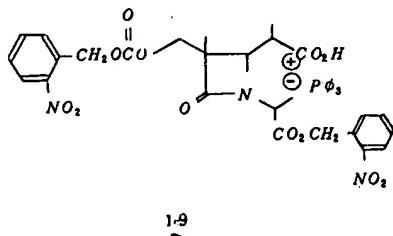
18

(96)

出発物質 17 (1.0 g) をテトラヒドロフラン 10 ml IC 溶解し次に 25°C で 10 分間 HCl (0.41 ml) で処理する。混合物を塩化メチレン 200 ml でうすめ次に 0.1 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (50 ml) で洗浄する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に真空蒸発して粗製 18 を得る。30% 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶離する粗生成物のクロマトグラフィー精製によって、18 0.68 g を得る。

## 工程 H

## 19 の製造



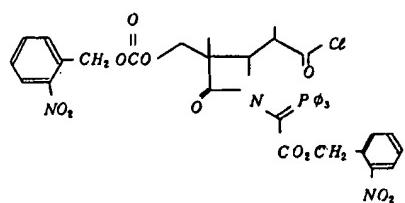
(97)

1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルfosfonium) - 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 3 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル) - 2 - アセチジノン 1 g を、アセトン 20 ml IC 溶解し次に 0°C に冷却する。ジヨンズ試薬 (1 ml, 4 N 溶液) を 5 分にわたって滴加し次に得られた溶液を 0°C で 10 分間攪拌する。イソプロパノール (0.1 ml) を加える。混合物を更に 2 分間攪拌する。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でうすめ次に沪過する。沪液を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し蒸発して粗製酸 19 0.851 g を得、これを更に精製することなく次の工程に使用する。

## 工程 I

## 20 の製造

(98)

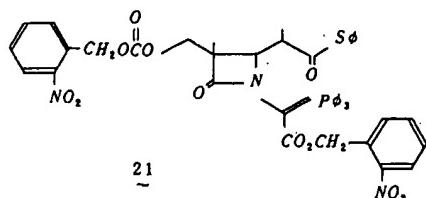


を減圧下で蒸発する。残留物は所望の酸クロライドである。このものは精製することなしに次の工程に使用する。

工程 H からの 1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルfosfonium) - 4 - (1 - メチル - 2 - カルボキシメチル) - 3 - メチル - 3 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル) - 2 - アセチジノン (0.851 g) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml IC とかしそして N<sub>2</sub> 下で 0°C に冷却する。塩化オキサリル (0.8 ml) を 5 分にわたって滴加し次に DMF 1 滴を加える。混合物を 0°C で 5 分間攪拌し次に 25°C で 15 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキサリル

(99)

(100)

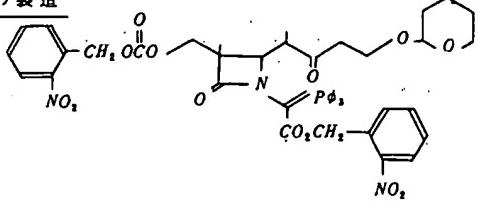
工程 J21 の製造

工程 J からの生成物を、 $CH_2Cl_2$  20 ml 中に溶解し次に  $N_2$  下で  $0^\circ C$  に冷却する。チオフェノール (0.4 g) を加え次にピリジン 0.8 ml を滴加する。反応混合物を  $0^\circ C$  で 5 分それから  $25^\circ C$  で 15 分攪拌し次に  $CH_2Cl_2$  でうすめ、水で洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として 50 %  $EtOAc/C_6H_6$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。

工程 K

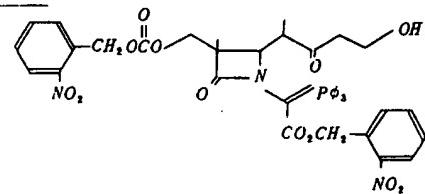
20

(101)

22 の製造

沃化第一銅 ( $0.380\text{g}$ ) を  $N_2$  下で乾燥フラスコ中の無水エーテル 1.0 ml 中に懸濁し次に  $0^\circ C$  に冷却する。THP-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgBr (3.0 ml, 1.3 モル) を滴加し次に混合物を  $0^\circ C$  で 5 分攪拌する。混合物をそれから混合物を  $-5^\circ C$  に冷却する。THF 10 ml 中の化合物 21 (0.674 g) を 5 分にわたって滴下する。混合物を  $-5^\circ C$  で 5 分攪拌し次に 20 分にわたり  $-2^\circ C$  にしそして  $-20^\circ C$  で 5 分攪拌する。飽和  $NH_4Cl$  溶液 5 ml を加えそして混合物を  $CH_2Cl_2$  でうすめる。室温で 5 分攪拌する。有機相を分離し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として  $EtOAc$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。

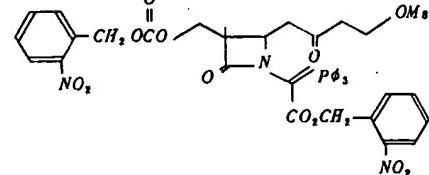
(102)

工程 L23 の製造

工程 K から得られた THP エーテル (0.42 g) を酢酸 4 ml 及び 1.0 % 塩酸 1 ml 中に溶解する。混合物を  $25^\circ C$  で 0.5 時間攪拌する。次に混合物を飽和  $KHCO_3$  20 ml を含有するビーカーに徐々に注加する。混合物を塩化メチレンで抽出する。有機相を分離し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物を TLC ブレート上でクロマトグラフィー処理して所望のアルコールを得る。

20

(103)

工程 M24 の製造

前記アルコール (9.0 ml) を  $CH_2Cl_2$  5 ml 中とかしそして  $0^\circ C$  でメタンスルfonyルニトリル 3.4 ml 及びトリエチルアミン 4.2 ml で処理し次に 0.5 時間攪拌する。混合物を塩化メチレンでうすめそして水で洗浄する。有機相を分離し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物を TLC 上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

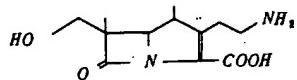
(104)

特開昭55-69586(29)

アジドイリド ( 6.1 g ) をキシレン 3 ml にとかしそして  $N_2$  下で  $140^\circ$  で 1.5 時間加熱する。混合物を 25 ℃ に冷却する。キシレンを減圧下で除去する。残留物をシリカゲルプレート上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

工程 P

27 の製造



27

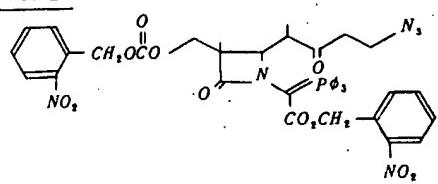
カルバペネムエステル ( 1.0 g ) をジオキサン 1 ml に溶解する。溶液に水 1 ml 及びエタノール 0.2 ml を加える。溶液を稀 HCl で pH 3.5 に調整する。1.0 % Pd/C 1 g を加える。混合物を 40 psi で 20 分水素添加する。

混合物を触媒から漏過し次に沪液をエーテル  $3 \times 5$  ml で抽出する。水性相を分離しそして XAD-2 カラム上でクロマトグラフィー処理し、水で溶離して標記化合物 27 を得る。

(106)

工程 N

25 の製造

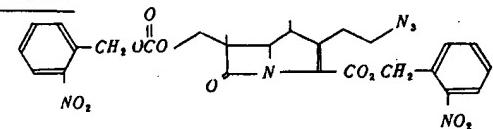


25

メシレートイリド ( 7.2 g ) を DMF 中においてリチウムアジドで 25 ℃ で一夜処理する。混合物を真空蒸発する。残留物を TLC ( シリカゲル ) 上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

工程 O

26 の製造



26

20

(105)

10

15

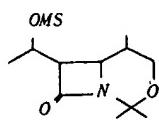
20

例 4

1 - メチル - 2 - シクロプロピル - 6 - ( 1 - アミノエチル ) - 1 - カルバデチアベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸の製造

工程 A

28 の製造



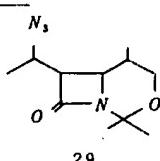
28

8 - オキソ - 2, 2, 5 - トリメチル - 7 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [ 4, 2, 0 ] オクタン ( 1.2 g ) を、攪拌しながら  $CH_2Cl_2$  中において 0 ℃ で 1.1 等モル量のメタンスルfonyl クロライド及びトリエチルアミンで処理する。30 分後に、反応混合物を冷水及び pH 7 の フオスフェート緩衝液で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 ( シリカゲル、EtOAc / シクロヘキサン 1 : 2 ) して生成物を得る。

(107)

工程 B

29 の製造



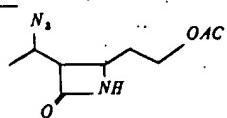
29

8 - オキソ - 2, 2, 5 - トリメチル - ( 1 メタンスルfonyl オキシエチル ) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [ 4, 2, 0 ] オクタン ( 2.81 g ) を HMPA 1.0 ml に懸濁し次に  $NaN_3$  ( 0.789 ) で室温で攪拌しながら 2.3 時間処理する。HMPA を  $70^\circ$  で真空除去する。残留物を  $CH_2Cl_2$  にとかし、 $H_2O$  で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 ( シリカゲル、EtOAc / シクロヘキサン 1 : 2 ) して生成物を得る。

(108)

工程 C

30 の製造

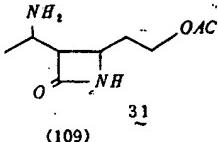


30

化合物 29 (1.31 g) を HOAc/H<sub>2</sub>O (4:1) 8.0 ml に溶解し、そして 65°C 2.5 時間加熱する。HOAc 及び H<sub>2</sub>O を真空除去する。ベンゼンを残留物に加え、そして次に微量の水を蒸発除去する。次に残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5.0 ml に溶解し、0°C に冷却し、次にそれぞれ 1.1 モルのピリジン及び塩化アセチルで処理する。混合及び攪拌を単に 20 分つづけた後に冰浴を除去する。真空蒸発後、残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、EtOAc/シクロヘキサン 1:1）して生成物を得る。

工程 D

31 の製造



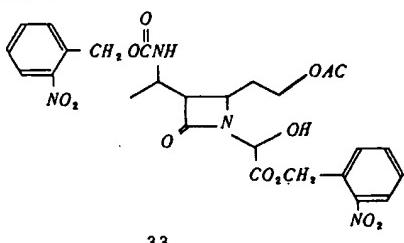
(109)

20

を更に 30 分つづける。溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でうすめ、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥し、次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、シクロヘキサン/EtOAc 1:1）して生成物を得る。

工程 F

33 の製造



33

ジ-O-ニトロベンジルターテラートから製造した O-ニトロベンジルグリオキザレート (0.650g) を、ベンゼン 20 ml に溶解し、次に CaH<sub>2</sub> を含有するジエン-スターク水分離器を使用して 1 時間還流する。3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチ

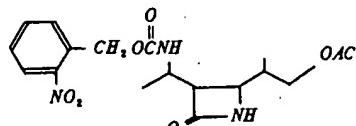
特開昭55-69586(30)

トランス - 3 - (1 - アジドエチル) - 4 - (1 - メチル - 2' - アセトキシエチル) -

2 - アセチジノン (0.824g) を EtOAc に溶解し、次に H<sub>2</sub> の 40 ボンド下で 1 時間 1.0 g Pd/C 0.824 g で水素添加する。触媒を除去し、次に溶液を真空蒸発して生成物を得る。

工程 E

32 の製造



32

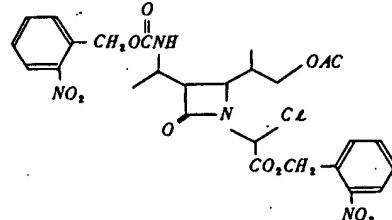
トランス及びシス - 3 - (1 - アミノエチル) - 4 - (1 - メチル - 2' - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン (0.6575g) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.0 ml に溶解し、0°C に冷却し、次にそれぞれ 1.1 モルのピリジン及び O-ニトロベンジルクロロメオルメートで処理する。反応混合物を 0°C で 20 分攪拌し、冰浴を除去し、次に攪拌

(110)

ル) - 4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン (0.580g) を加え、そして混合物を 8 時間還流し、冷却し、蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、EtOAc/シクロヘキサン 1:1）して生成物を得る。

工程 G

34 の製造



34

1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン (0.775g) をそれぞれ 1.2

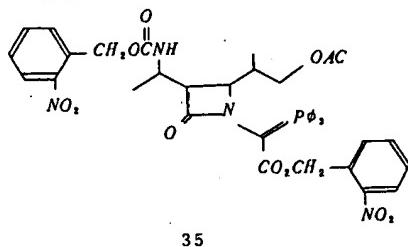
(111)

(112)

等モル量のピリジン及び  $SOCl_2$  で THF 中で  
-20°で処理する。20分後に、冷却浴を除  
去し次に攪拌を更に20分つづける。反応混  
合物をベンゼンでうすめ、が過し次に蒸発し  
てクロロ生成物を得る。このものを直接次の  
反応に使用する。

#### 工程 H

##### 35 の製造



35

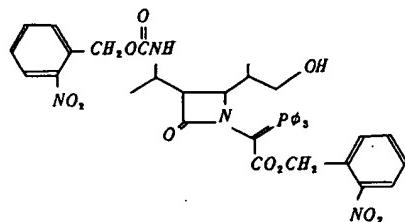
上記からの 1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルクロロメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノンを DMF 4.0 ml IC

(113)

溶解し次に  $ICDMF$  3.0 ml 中で 25°C で 1.0 時間  
トリフエニルfosfin (0.414g) で処理  
する。DMF を真空下で除去し次に残留物を  
 $CHCl_3$  中に入れ、pH 7 の fosfate 缓衝液で洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を  
カラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、  
 $EtOAc$  / シクロヘキサン 1 : 1) して生成物  
を得る。

#### 工程 I

##### 36 の製造



36

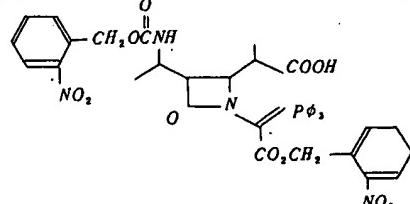
1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニル  
トリフエニルfosfotriazinメチル) - 3 -  
(1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニ

(114)

ルアミノエチル) - 4 - (1 - メチル - 2 -  
アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン (0.70  
g) を無水メタノール 1.0 ml 中で溶解し次に  $N_2$   
下室温 (25°C) でナトリウムメトキシド  
(0.050g) で処理する。溶液を室温で 1/2 時間  
処理する。 $MeOH$  を真空除去した後、残留物を  
 $CH_2Cl_2$  中に入れ。溶液を pH 7 の fosfate  
緩衝液で洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を  
カラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、  
 $EtOAc$  / シクロヘキサン 2 : 1) して生成物  
を得る。

#### 工程 J

##### 37 の製造

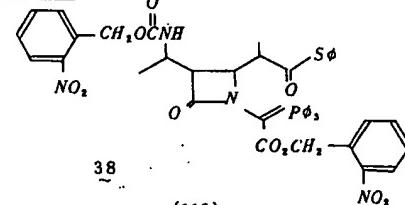


37

(115)

#### 工程 K

##### 38 の製造



38

(116)

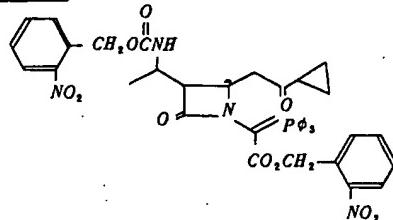
1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルfosfオラニル) - 3 -  
 (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルカルボキシメチル) - 2 - アゼチジノン (0.13g) を  $CH_2Cl_2$   
 5 ml に溶解しそして  $N_2$  下で  $0^\circ$  に冷却する。塩化オキザリル (0.04ml) を 5 分にわたり滴加し  
 次に DMF 1 滴を加える。混合物を  $0^\circ$  で 5 分それから 25℃ で更に 15 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキザリルを減圧蒸発する。残留物は所望の酸クロライドである。1 - (O  
 ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルfosfオラニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベン  
 ジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチ  
 15 ルクロロカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノンを  
 $CH_2Cl_2$  5 ml に溶解しそして  $N_2$  下で  $0^\circ$  に冷却する。  
 チオフェノール (0.045ml) を加えそれからビリジン  
 (0.090ml) を滴加する。反応混合物を  $0^\circ$  で 5 分それから 25℃ で 15 分攪拌し、次に  $CH_2Cl_2$  でうすめ、水で  
 20 洗浄し、乾燥し次に蒸発する。残留物を、溶離剤と

(117)

特開昭55-69586(32)  
 して 50%  $EtOAc / C_6H_6$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物 (0.108g) を得る。

#### 工程 L

##### 39 の製造



39

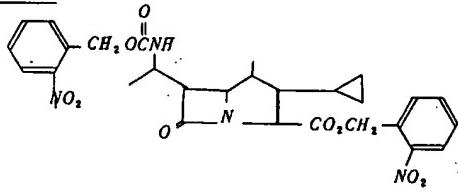
シクロプロピルマグネシウムプロマイド ( $Et_2O$  中 0.25m, 2.6ml) の溶液を  $N_2$  下  $0^\circ$  に冷却する。沃化第一銅 (6.1mm) を加えそして混合物を  $0^\circ$  で 1/2 時間攪拌する。TBP 2 ml 中の 1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルfosfオラニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルフェニ

(118)

ルチオカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン (6.4mg) を滴加する。混合物を  $0^\circ$  で 1 時間攪拌する。飽和  $NH_4Cl$  水溶液を加えそして混合物を 10 分攪拌する。有機相を分離する。  
 5 水性相を  $CH_2Cl_2$  で 2 回抽出する。合した有機相を乾燥し次に蒸発する。残留物をシリカゲル及び 50%  $EtOAc$  / ベンゼンを使用して分離用 TLC で処理して所望の生成物を得る。

#### 工程 M

##### 40 の製造



40

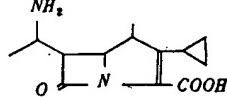
1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルfosfオラニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルシクロブ

(119)

ロピルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン (4.2mg) をキシレン 5 ml に溶解し、 $N_2$  下  $0^\circ$  にかきそして  $140^\circ$  で 1 時間加熱する。キシレンを減圧下で除去し次に残留物を分離用 TLC (シリカゲル G, 50%  $EtOAc$  / ベンゼン) によって精製して所望の生成物を得る。

#### 工程 N

##### 41 の製造



41

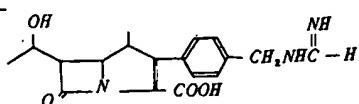
工程 M の生成物 (1mg) を  $P - \text{ジオキサン}$  2 ml,  $EtOH$  0.2 ml 及び  $H_2O$  2 ml に溶解する。混合物を 10%  $Pd/C$  (1 ml) の存在下において 1 気圧  $N_2$  下で  $25^\circ$  で 0.5 時間水素添加する。溶液を  $EtOAc$  1.0 ml で 3 回抽出し次に水溶液を凍結乾燥して 41 を得る。

(120)

3 - カルボン酸(1)が得られる。操作に関する  
備考は第V表の脚注に示す。

## 例 5

## 42の製造



5 1 - メチル - 2 - ( *P* - アミノメチルフエニル ) - 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 - カルバデチア - ベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 ( 10% ) を 0.5 N フオスフェート緩衝液 1.0 ml 及びジオキサン 1.0 ml に溶解する。  
10 0 °C で、この溶液を pH 8.5 ~ 9.0 に保持しそしてエチルフォルムイミドイル塩酸塩 ( 20% ) で処理する。混合物を 1 分攪拌し次にエーテルで抽出する。水性相を分離しそして稀 HCl で pH 7.0 に調整し次に水で溶離するダウエツクス - 50 × 8 ( Na<sup>+</sup> ) カラム上でクロマトグラフィー処理する。

15 例 6 前述した例の方法によつて、次の 1, 2, 6 - 20 選換 - 1 - カルバデチア - ベン - 2 - エム -

(121)

(122)

- 7.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH}_2$   $\text{CH}_3$   $H$   
8.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{H}$   $\text{CH}_3$   $H$   
9.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $\text{C}_3\text{H}_5 \text{NH}_2$   $\text{CH}_3$   $H$   
10.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $\text{CH}_3$   $\text{C}_3\text{H}_5 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$   $\text{CH}_3$   $H$   
11.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $\text{CH}_3$   $- \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$   $\text{C}_2\text{H}_5$   $H$   
12.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$   $\text{C}_2\text{H}_5$   $H$   
13.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_4 \text{N}$   $\text{CH}_3$   $H$   
14.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_4 \text{O}$   $\text{CH}_3$   $H$

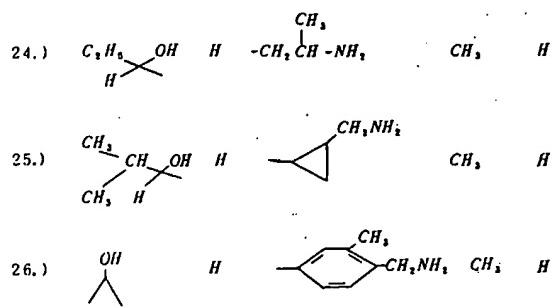
(123)

| 化合物 | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R           |
|-----|--------------------------------|----------------|--|----------------|-------------|
| 1.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $\text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$  | $H$         |
| 2.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $\text{C}_6\text{H}_5$   | $\text{CH}_3$  | $\text{Na}$ |
| 3.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $\text{C}_6\text{H}_4 \text{NH}_2$                                 | $\text{CH}_3$  | $H$         |
| 4.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $\text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2 \text{NH}_2$                     | $\text{CH}_3$  | $H$         |
| 5.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $\text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{NH}_2$ | $\text{CH}_3$  | $H$         |
| 6.) | $\text{CH}_3 \times \text{OH}$ | $H$            | $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$        | $\text{CH}_3$  | $H$         |

(124)

- 15.)  $\text{CH}_3 \times \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_4 \text{S}=\text{N}$   $\text{CH}_3$   $\text{Na}$   
16.)  $- \text{CH}_2 \text{OH}$   $H$   $- \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_4 \text{N}$   $\text{CH}_3$   $H$   
17.)  $- \text{CH}_2 \text{OH}$   $\text{CH}_3$   $- \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2 \text{NH}_2$   $\text{CH}_3$   $H$   
18.)  $- \text{CH}_2 \text{OH}$   $\text{CH}_3$   $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} \parallel \text{CH}_3$   $\text{CH}_3$   $H$   
19.)  $\text{CH}_3 \times \text{NH}_2$   $H$   $\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$   $H$   
20.)  $\text{CH}_3 \times \text{NH}_2$   $H$   $\text{C}_6\text{H}_5$   $\text{CH}_3$   $H$   
21.)  $\text{CH}_3 \times \text{NH}_2$   $H$   $\text{C}_3\text{H}_5$   $\text{CH}_3$   $H$   
22.)  $- \text{CH}_2 \text{NH}_2$   $\text{CH}_3$   $- \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3$   $\text{CH}_3$   $H$   
23.)  $\text{C}_2\text{H}_5 \times \text{NH}_2$   $H$   $\text{C}_6\text{H}_4 \text{OMe}$   $\text{CH}_3$   $H$

(125)



10 第V表に対する脚注

- (1) 例5、エチルフォルムイミドイル塩酸塩の代りにエチルアセトイミドイル塩酸塩を使用する。
- (2) 例2、工程A-R、工程NににおけるP-テトラヒドロピラニルオキシメチルフェニルマグネシウムプロマイド( $THPPhMgBr$ )の代りにフェニルマグネシウムプロマイドを使用する。
- (3) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りにP-テトラヒドロピラニルマグネシウムプロマイド( $THPPhMgBr$ )の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使用する。

15 20 (125)

特開昭55-69586(34)

ルオキシフェニルマグネシウムプロマイドを使用する。

- (4) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りにm-テトラヒドロピラニルオキシメチルフェニルマグネシウムプロマイドを使用する。
- (5) 例5、エチルフォルムイミドイル塩酸塩の代りにメチルイソクロニウムクロライドを使用する。
- (6) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りにテトラヒドロピラニルオキシエチルマグネシウムプロマイドを使用する。
- 例5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使用する。
- (7) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $THP-OCH_2CH_2CH-MgBr$ を
- $\downarrow CH_3$
- 使用する。
- (8) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $THP-OCH_2CH_2CH_2MgBr$ を
- $\downarrow CH_3$
- (126)

- 使用する。例5。
- (9) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $THP-O\triangle MgBr$ を使用する。
- (10) 例3、工程A-P、工程Bににおけるフォルムアルデヒドの代りにアセトアルデヒドを使用しそして工程Kににおける $THP-OCH_2CH_2MgBr$ の代りに $THP-O\triangle MgBr$ を使用する。例5。
- 5 10 (11) 例2、工程A、2-メチル-2-ブタノールの代りに2-エチル-2-ブテナールを使用する。例3、工程A-P、工程Aににおいて9-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4.2.0]-オクタンを使用し、工程Bににおけるフォルムアルデヒドの代りにアセトアルデヒドを使用しそして工程Kににおける $THP-OCH_2CH_2MgBr$ の代りに $THP-OCH_2CH_2CH=CHMgBr$ を使用する。例5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使
- 15 20 (127)

- 用する。
- (12) 例2、工程A-R、工程Aににおける2-メチル-2-ブテナルの代りに2-エチル-2-ブテナルを使用しそして工程Kににおける $THPPhMgBr$ の代りに $THP-OCH_2CH=CHMgBr$ を使用する。例5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使用する。
- (13) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $\overset{\triangle}{N} CH_2MgBr$ を使用する。
- (14) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $\overset{N}{\square} CH_2MgBr$ を使用する。
- (15) 例2、工程A-R、工程Nににおける $THPPhMgBr$ の代りに $\overset{N}{\square} CH_2MgBr$ を使用する。
- (16) 例2、工程A-R、工程Fににおけるアセトアルデヒドの代りにフォルムアルデヒドを使用しそして工程Nににおける $THPPhMgBr$ の
- (128)

代りに  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

(17) 例 3、工程 A - P、工程 K における  $\text{THPP-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに

$\text{THPOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{MgBr}$  を使用する。

(18) 例 5、例 2 から得られたもの代りに例 3 から得られた化合物を使用する。

(19) 例 4、工程 A - N、工程 L における  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

(20) 例 4、工程 A - N、工程 L における  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに  $\text{PbMgBr}$  を使用する。

(21) 例 2、工程 A、2-メチル-2-ブテナールの代りに 2-エチル-2-ブテナールを使用する。例 4、工程 A - N。

(22) 例 3、工程 A - B、例 4、工程 A - N、工程 L における  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$  を使用する。

(23) 例 2、工程 Fa、アセトアルデヒドの代りに プロパノールを使用する。例 4、工程 A - N、工程 L における  $\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに

(129)

特開昭55-69586(35)  
 $\text{MeO-C}_6\text{H}_4-\text{MgBr}$  を使用する。

(24) 例 2、工程 A - R、工程 Fa における アセトアルデヒドの代りに プロパノールを使用しそして工程 N における  $\text{THPPhMgBr}$  の代りに  $\text{THP-OCH}_2-\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

$\text{CH}_3$

(25) 例 2、工程 A - R、工程 Fa における アセトアルデヒドの代りに イソブタナールを使用しそして工程 N における  $\text{THPPhMgBr}$  の代りに  $\text{THP-OCH}_2-\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

(26) 例 2、工程 A - R、 $\text{BrMg-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OTHP}$  を使用する。

例 7

#### 医薬組成物の製造

1つのこのような単位使用形態は、1-メチル-1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-エム-3-カルボン酸 120mg をラクトース 20mg 及びステアリン酸マグネシウム 5mg と混合しそして 145mg の混合物

(130)

を瓶 3 ゼラチンカプセルに入れることによつて製造される。同様に、より大なる量の活性成分及びより小なる量のラクトースを使用することによつて、他の使用形態を瓶 3 ゼラチンカプセルに入れることができる。145mg より大なる量の成分を混合することが必要である場合は、圧縮錠剤及びビルのような他の製剤もまた製造することができる。以下の例は、医薬処方物の製造を説明する。

|    | 錠 剂  | 1錠当り  |
|----|--|-------|
| 10 | 1-メチル-1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-エム-3-カルボン酸 | 125mg |
| 15 | 玉蜀黍澱粉 (U. S. P.)   | 6mg   |
|    | 磷酸ジカルシウム   | 192mg |
|    | ラクトース (U. S. P.)   | 190mg |
|    | ステアリン酸マグネシウム   | 残り    |
| 20 | 活性成分を磷酸ジカルシウム、ラクトース及び約半量の玉蜀黍澱粉と混合する。次に混                      |       |

(131)

合物を 1.5kg 玉蜀黍澱粉ベースト (6mg) で顆粒化し次に粗スクリーンする。それを 4.5℃ で乾燥し次に再び 1.6kg スクリーンを通してスクリーンする。残りの玉蜀黍澱粉及びステアリン酸マグネシウムを加え次に混合物を圧搾してそれぞれが 8.0mm の直徑約 0.5mm の錠剤を得る。

#### 非経口的溶液

##### アンプル

|  |       |
|--|-------|
| 1-メチル-1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-エム-3-カルボン酸 | 500mg |
| 絞菌水  | 2ml   |
| 眼用溶液   |       |
| 1-メチル-1-カルバ-2-(p-アミノメチルフェニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベン-2-エム-3-カルボン酸 | 100mg |
| ヒドロキシプロピルメチルセルローズ  | 5mg   |

(132)

特開 昭55-69586(38)

な他の抗菌剤またはプロペネシドのような他の治療剤と組合せて投与することができる。

殺菌水

1ml

耳性溶液

1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - ( p - ア  
ミノメチルフェニル ) - 6 - ( 1' - ヒド  
ロキシエチル ) - ベン - 2 - エム - 3 -

カルボン酸

100mg

ベンズアルコニウムクロライド

0.1mg

殺菌水

1ml

局処軟膏

10 1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - ( p - ア  
ミノメチルフェニル ) - 6 - ( 1' - ヒド  
ロキシエチル ) - ベン - 2 - エム - 3 -

カルボン酸

100mg

ポリエチレングリコール 4000U, S.P.

400mg

15 ポリエチレングリコール 400U, S.P. 1.0g

前記処方における活性成分は、単独で、また  
は、他の生物学的に活性な成分例えばリン  
コマイシン、ベニシリン、ストレプトマイシ  
ン、ノボビオシン、ゲンタマイシン、ネオマ  
イシン、コリスチン及びカナマイシンのよう  
20

出願人： メルク エンド カムパニー

インコーポレーテッド

代理人： 岡 部 正 夫

安 井 幸 一

栗 林 實 賢

(133)

(134)